

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Farmacología



TESIS DOCTORAL

**Estudio comparativo de los efectos electromecánicos de siete
antidepresivos en la aurícula aislada de rata**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Francisco Javier Manzanares Iribas

DIRECTOR:

Juan Luis Tamargo

Madrid, 2015

B. 16.910

Te 615.22
MAN

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología

BIBLIOTECA UCM



5301461622

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS
ELECTROMECHANICOS DE 7 ANTIDEPRESIVOS
EN LA AURICULA AISLADA DE RATA**



Biblioteca
de Medicina

F. Javier Manzanares Iribas

Madrid, 1989

Colección Tesis Doctorales. N.º 168/89

© F. Javier Manzanares Iribas

Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Escuela de Estomatología. Ciudad Universitaria
Madrid, 1989
Ricoh 3700
Depósito Legal: M-24496-1989

X-53-074617-3

F. JAVIER MANZANARES IRIBAS

**"ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS ELECTROMECANICOS DE 7
ANTIDEPRESIVOS EN LA AURICULA AISLADA DE RATA".**

**DIRECTOR: Prof. J. Tamargo Menéndez
Catedrático de Farmacología
Facultad de Medicina. UCM**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

FEBRERO, 1988

A Jose Ramón

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Al Prof.Dr. Juan Tamargo, Director de esta Tesis, por su excelente dirección, sus constantes estímulo y comprensión, su ayuda y apoyo permanente, y por no haber escatimado conmigo su valioso tiempo. Sin él, esta Tesis no habría visto la luz.

A los Profes.Dres. Perfecto Garcia de Jalón y Pedro Lorenzo, ex-Director y Director, respectivamente, del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, por haberme brindado la oportunidad de realizar esta Tesis en su Departamento.

A las Dras. Carmen Delgado y Carmen Valenzuela por su incansable apoyo y su valiosísima colaboración. A los Dres. M^a Isabel Colado, Santos Barrigón y M^a Teresa Tejerina por la ayuda que en su día me prestaron.

A la Lcda. Eva Delpón, por su constante apoyo.

A Dña. Cristina Rivas, Dña. Isabel Gómez y D. Manuel Lorenzo, por su permanente solicitud para conmigo, y a todos los miembros del Departamento por su valiosa colaboración.

A Dña. M^a Elena Vicente por su excelente labor de mecanografía-do.

Finalmente, deseo agradecer a la Caja de Ahorros y Monte de Piedad de Madrid la concesión de sendas Becas de Investigación en Ciencias Biomédicas durante los años 1982, 1983 y 1984, que han hecho posible la realización de esta Tesis; así como al Ministerio de Educación y Ciencia la concesión de una Beca de Formación de Personal Investigador para 1985 que permitió, antes de ser renunciada por motivos personales, poner punto final a las investigaciones objeto de esta Tesis.

A todos mi más sincera gratitud.

ABREVIATURAS MAS FRECUENTES UTILIZADAS

AMOX	: Amoxapina
ANG	: Antidepresivo de nueva generaci3n
APA	: Amplitud del potencial de acci3n
ATC	: Antidepresivo triciclico cl3sico
DA	: Dopamina
+df/dtmax	: Velocidad m3xima de contracci3n
-df/dtmax	: Velocidad m3xima de relajaci3n
DMI	: Desipramina
DPA ₅₀	: Duraci3n del potencial de acci3n al 50% de repolarizaci3n.
DPA ₉₀	: Duraci3n del potencial de acci3n al 90% de repolarizaci3n.
FC	: Amplitud de la fuerza contr3ctil.
FMA	: Fibras musculares auriculares
FME	: Frecuencia m3xima de estimulaci3n
5HT	: Serotonina
IMI	: Imipramina
LOF	: Lofepramina
MAP	: Maprotilina
MIAN	: Mianserina
NA	: Noradrenalina
PA	: Potencial de acci3n
PRE	: Periodo refractario efectivo
TCM	: Tiempo hasta la contracci3n m3xima
TCT	: Tiempo total de contracci3n

TRA : Trazodone
TRNS : Tiempo de recuperación del nodo del seno
VIL : Viloxacina
Vmax : Velocidad máxima de despolarización durante la
fase 0 del potencial de acción.

I N D I C E

JUSTIFICACION DEL TRABAJO REALIZADO	1
I. INTRODUCCION	4
1. Historia de los antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos	5
2. Química y relación estructura-actividad de los antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos	6
3. Mecanismo de acción de los antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos	15
4. Acciones farmacológicas de los antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos	26
4.1. Acciones farmacológicas de los ATC	26
4.1.1. Acciones de los ATC sobre el sistema nervioso central	29
4.1.2. Acciones de los ATC sobre el sistema nervioso autónomo	31
4.1.3. Acciones de los ATC sobre el sistema cardiovascular	32
4.1.4. Acciones de los ATC sobre la respiración	35
4.2. Acciones farmacológicas de los ANG	35
4.2.1. Acciones de los ANG sobre el sistema nervioso central	37
4.2.2. Acciones de los ANG sobre el sistema nervioso autónomo	38
4.2.3. Acciones de los ANG sobre el sistema cardiovascular	38
4.2.4. Acciones de los ANG sobre la respiración	39

5. Farmacocinética de los antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos	39
6. Toxicidad y efectos indeseables de los antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos	51
6.1. Efectos indeseables de los ATC	51
6.1.1. Efectos indeseables de los ATC sobre el sistema cardiovascular	54
6.2. Efectos indeseables de los ANG	63
6.2.1. Efectos indeseables de los ANG sobre el sistema cardiovascular	65
6.3. Intoxicaciones agudas por ATC	74
6.3.1. Trastornos cardiovasculares en las intoxicaciones agudas por ATC	76
6.4. Intoxicaciones agudas por ANG	80
7. Interacciones medicamentosas de los ATC	90
8. Principios de la utilización clínica de los ATC en el paciente con enfermedad cardiovascular.	92
II. MATERIAL Y METODOS	95
1. Material	96
1.1. Animales	96
1.2. Aparatos	96
1.2.1. Copa de ALLHIN	96
1.2.2. Cámara de Lucita	97
1.2.3. Electrodo y sistemas de estimulación	97
1.2.4. Sistemas de registro	98
1.3. Líquidos nutricios	99
1.4. Oxigenación	99

2. Métodos	100
2.1. Aurículas derechas	101
2.2. Aurículas izquierdas	101
2.3. Registro de los potenciales transmembrana..	104
2.4. Fármacos utilizados	105
2.5. Análisis estadístico	107
III. RESULTADOS	108
1. Efectos de la amoxapina (AMOX) en la aurícula aislada de rata	109
1.1. Efectos del pretratamiento crónico con propilenglicol puro en la aurícula aislada de rata	109
1.2. Efectos de la AMOX en la aurícula aislada de rata	110
1.2.1. Efectos de la AMOX sobre la frecuencia sinusal	110
1.2.2. Efectos de la AMOX sobre el tiempo de recuperación del nodo del seno	111
1.2.3. Efectos de la AMOX sobre la contractilidad auricular	112
1.2.4. Efectos de la AMOX sobre el tiempo hasta la contracción máxima (TCM) y el tiempo de contracción total (TCT)	113
1.2.5. Efectos de la AMOX sobre las velocidades de contracción (+df/dt max) y de relajación (-df/dtmax)...	115
1.2.6. Efectos de la AMOX sobre la frecuencia máxima de estimulación (FME) auricular	116

1.2.7. Efectos de la AMOX sobre la excitabilidad auricular	117
1.2.8. Efectos de la AMOX sobre la potenciación post-reposo	118
1.2.9. Efectos de la AMOX sobre la relación fuerza frecuencia	119
1.2.10. Efectos de la AMOX sobre las contracciones lentas	120
1.3. Efectos electrofisiológicos del pretratamiento crónico con propilenglicol puro en fibras musculares auriculares de rata ..	121
1.4. Efectos electrofisiológicos de la AMOX en fibras musculares auriculares de rata ..	122
1.4.1. Efectos electrofisiológicos de la AMOX en fibras musculares auriculares de ratas no pretratadas	122
1.4.2. Efectos electrofisiológicos de la AMOX en fibras musculares auriculares de ratas pretratadas crónicamente con el fármaco	123
2. Efectos de otros antidepresivos tricíclicos/heterocíclicos	125
2.1. Efectos sobre la contractilidad auricular ..	125
2.2. Efectos sobre las velocidades máximas de contracción (+df/dtmax) y de relajación (-df/dtmax)	128
2.3. Efectos sobre el tiempo de contracción total (TCT) y el tiempo hasta la contracción máxima (TCM)	130
2.4. Efectos sobre la frecuencia sinusal	132
2.5. Efectos sobre el tiempo de recuperación del nodo del seno (TRNS)	134

2.6. Efectos sobre la excitabilidad auricular ..	136
2.7. Efectos sobre las contracciones lentas	138
2.8. Efectos electrofisiológicos de la VIL en fibras musculares auriculares de rata	141
2.9. Efectos electrofisiológicos de la MAP en fibras musculares auriculares de rata	142
2.10. Efectos electrofisiológicos de la MIAN en fibras musculares auriculares de rata .	143
3. Comparación de los efectos inhibitorios de MAP, MIAN, LOF, AMOX, NOM, TRA y VIL	144
IV. DISCUSION	145
1. Correlación entre nuestros resultados y otros estudios	153
2. Posibles implicaciones clínicas de estos resul- tados	159
V. CONCLUSIONES	162
VI. TABLAS Y FIGURAS	166
VII. BIBLIOGRAFIA	224

JUSTIFICACION DEL TRABAJO
REALIZADO

JUSTIFICACION DEL TRABAJO REALIZADO

La presente Tesis Doctoral representa una continuación de la línea de investigación acerca de la cardiotoxicidad de los antidepresivos tricíclicos iniciada por nuestro grupo de trabajo en 1978. En el estudio de MANZANARES y TAMARGO (1983) no solo demostramos los efectos quinidine-like (antiarrítmicos del grupo I) que presentaba la imipramina, sino que fuimos los primeros en demostrar que su acción cardiodepresora estaba potenciada en fibras cardíacas obtenidas de animales pretratados de forma crónica con el fármaco.

Por aquellas fechas, se inició la comercialización en nuestro país de una serie de AT que venían etiquetados "de no cardiodepresores". La revisión que incluimos en la introducción de esta Tesis demuestra que esta afirmación no está suficientemente sustentada por resultados experimentales y/o clínicos. Más aún, esta revisión puso de manifiesto que estos nuevos AT presentaban en algunos pacientes efectos cardiodepresores similares a los descritos con los AT clásicos. Pensamos por tanto que estos nuevos AT no podían ser considerados como libres de efectos cardiodepresores, y que si existe una menor incidencia de efectos indeseables, ello podría ser consecuencia de algo tan simple como que con ellos existe mucha menor experiencia clínica que con los AT clásicos.

Por ello, en esta Tesis Doctoral hemos estudiado y comparado sobre bases equimoleculares los efectos de siete nuevos AT "no cardiodepresores". Elegimos a la amoxapina como fármaco de referencia y con él hemos estudiado sus efectos en aurículas procedentes de animales no-tratados y/o tratados crónicamente con el fármaco y con su solvente. Con los restantes AT hemos estudiado sus efectos en aurículas procedentes de animales no tratados.

Nuestros resultados demuestran que todos los AT producen efectos cardiodepresores cualitativamente similares a los descritos con otros fármacos de este grupo, siendo las diferencias observadas tan solo de tipo cuantitativo.

1. INTRODUCCION

1. HISTORIA DE LOS ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS Y HETEROCICLICOS

Aunque a finales del pasado siglo THIELE y HOLZINGER sintetizaron el iminodibenzilo, sus propiedades farmacológicas no fueron estudiadas hasta los años 40, en que HÄFLIGER y SCHLINDER sintetizaron más de 40 derivados del mismo para su posible uso como fármacos antihistamínicos, sedantes, analgésicos y antiparkinsonianos (BALDESSARINI, 1985). Entre ellos se encontraba la G22355 (imipramina, IMI), una dibenzoacepina estructuralmente emparentada con las fenotiazinas. De este modo, la IMI, el primer antidepresivo tricíclico clásico (ATC) era sintetizado en 1948. No obstante, sus propiedades antidepresivas no fueron descubiertas hasta 1957, de la mano de KHUN (CALDWELL, 1978), y de modo relativamente fortuito. KHUN intentaba buscar para GEIGY un fármaco que reemplazase ventajosamente a la clorpromazina, cuyo coste resultaba excesivo. Para ello en los ensayos clínicos utilizó compuestos que en experimentación animal hubiesen demostrado actividad sedante o hipnótica, entre ellos la IMI, que demostró ser relativamente ineficaz para producir sedación en pacientes psicóticos agitados, pero exhibió notables efectos antidepresivos. KHUN ensayó el fármaco en unos 50 pacientes aquejados de diversos síndromes depresivos, concluyendo que la IMI era particularmente efectiva en depresiones inhibidas, y menos eficaz en depresiones agitadas, en las que a veces inducía un agravamiento del cuadro (BALDESSARINI, 1985). Desde entonces se han venido

sintetizando gran número de fármacos químicamente emparentados con la IMI, y de compuestos que, pese a estar estructuralmente más distanciados de esta, presentan analogías con ella en cuanto a su acción antidepresiva.

El uso de estos fármacos antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos está hoy extraordinariamente difundido. Los fármacos más frecuentemente utilizados, junto con sus correspondientes nombres comerciales, aparecen en la TABLA 1.

2. QUÍMICA Y RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE LOS ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS Y HETEROCICLICOS.

El gran número de antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos sintetizados desde la aparición de la IMI hasta nuestros días hace imposible una revisión exhaustiva de química y relación estructura-actividad de todos y cada uno de ellos.

Todos estos fármacos pueden ser considerados como bases orgánicas lipofílicas con una serie de características comunes, estando la porción lipofílica de la molécula constituida por un grupo aromático. La mayoría de estos fármacos incluyen un átomo de nitrógeno como parte de un grupo amina básico, pudiendo el nitrógeno amínico estar integrado en un complejo sistema cíclico o bien hallarse unido a una cadena lateral alifática, que normalmente está formada por grupos metileno

y que contribuye al carácter lipofílico de la molécula de la que forma parte (BALDESSARINI, 1980). El grupo amina actúa como una base por su capacidad de aceptar un protón del medio solvente, existiendo un equilibrio de masas entre las formas polar (forma protonizada) y no polar de la molécula. Los ATC amina terciarios (IMI, amitriptilina, AMI) generalmente son bases más débiles y por tanto su molécula tiene un carácter más lipofílico que el de los correspondientes ATC amina secundarios (desipramina, DMI, nortriptilina, NTP). El grupo amina parece jugar un papel clave en la interacción fármaco-receptor, por cuanto su conversión en un grupo amida neutro habitualmente acarrea la pérdida de actividad antidepresiva del compuesto (CLARK y GIUDICE, 1978).

La porción aromática lipofílica constituye habitualmente la mayor parte de la molécula, y le confiere sus características de solubilidad, las cuales juegan un papel clave posibilitando la absorción gastrointestinal y el transporte a SNC a través de la barrera hematoencefálica (BALDESSARINI, 1985). También por constituir la mayor parte de la molécula, la porción aromática es la que determina el patrón conformacional estérico global.

Los ATC, pese a la semejanza estructural de las dibenzoacepinas y dibenzocicloheptadienos con las fenotiazinas y los tioxantenos, presentan una serie de diferencias notables con res

pecto a estos en lo referente a la relación estructura-actividad. Así, mientras la actividad neuroléptica de las fenotiazinas requiere la presencia de un grupo amina terciaria, los ATC N-desmetilados (DMI, NTP) conservan su actividad antidepresiva pese al carácter secundario de su grupo amina (BALDESSARINI, 1980). Por otro lado, aunque la mayoría de los ATC, al igual que las fenotiazinas poseen una cadena lateral alifática de 3 átomos de carbono, existen algunos antidepresivos tricíclicos (dibenzepina) cuya cadena lateral alifática está constituida exclusivamente por 2 átomos de carbono y, pese a ello, retienen alguna actividad antidepresiva (BALDESSARINI, 1980).

Dado que la inhibición de la recaptación de monoaminas parece jugar un papel en el mecanismo de acción de los ATC, parece interesante examinar en mayor detalle las relaciones entre estructura química y actividad inhibidora de la recaptación de monoaminas de dichos fármacos. La importancia del grado de angulación de los anillos fenilo ha quedado claramente demostrada en relación a la actividad de inhibición de la recaptación de noradrenalina (NA), siendo los fármacos de mayor potencia a este respecto dihidrodibenzoazepinas, dibenzocicloheptadienos y dibenzocicloheptatrienos, compuestos todos ellos cuyos anillos fenilo mantienen entre sí una apreciable angulación (CLARK y DEL GIUDICE, 1978).

El grado de sustitución del grupo amina también modifica la actividad de estos fármacos. En términos generales,

los compuestos amina secundaria (DMI, NTP, protriptilina, PTP) tienen una mayor actividad inhibitoria de la recaptación de NA que los compuestos amina terciaria (IMI, AMI, doxepina, DOX) mientras que sucede a la inversa en lo que respecta a la inhibición de la recaptación de serotonina (5HT) (KLAWANS y cols., 1981). La sustitución en el grupo amina de un radical etilo o un radical de mayor tamaño acarrea la pérdida de la actividad inhibitoria de la recaptación tanto de NE como de 5HT (CLARK y DEL GIUDICE, 1978).

Examinaremos ahora sucintamente las particularidades de los antidepresivos de nueva generación (ANG) objeto de esta Tesis.

La AMOXAPINA ó AMOX (2-cloro-11-[1-piperazinil]dibenzo [a,f] [1,4]oxazepina) es un nuevo antidepresivo tricíclico perteneciente al grupo de las dibenzo-oxazepinas, derivado desmetilado de la loxapina, un potente neuroléptico. La AMOX es un fármaco no sustituido en el N₄ del anillo piperazínico cuyo efecto antidepresivo ha quedado claramente establecido (CGCCARO y SIEVER, 1985; JUE y cols., 1982; LYDIARD y GELENBERG, 1981; SMITH y AYD , 1981). Dicho nitrógeno no sustituido le confiere características de amina secundaria que le haría más semejante a los ATC aminas secundarias que a los ATC aminas terciarias. De hecho la AMOX inhibe preferentemente la recaptación de NA y sólo débilmente la recaptación de 5HT (BERNSTEIN,

1981; COUPET y cols., 1979). La desaparición del resto amina secundaria del anillo piperazínico determina la pérdida de la actividad antidepresiva de la AMOX, actividad que también exige de la presencia del átomo de Cl en posición 2 en el núcleo tricíclico (LYDIARD y GELENBERG, 1981).

La AMOX ha sido introducida en el mercado en forma de base, siendo su peso molecular de 313,8 daltons y su fórmula empírica $C_{17}H_{16}ClN_3O$. Su fórmula desarrollada aparece en la Figura 2. Se presenta como cristales color crema a temperatura ordinaria. Es difícilmente soluble en agua, soluble en metanol, etanol y propilenglicol y más fácilmente soluble en cloroformo (LEDERLE-CYANAMID, comunicación personal).

La LOFEPRAMINA ó LOF (3-Aza-4'-cloro-3-metil-6-[19,11 dihidro-5H-dibencen[b,f]azepinil-(5)]-hexafenona] ha sido recientemente introducida en el mercado como un nuevo antidepresivo tricíclico de tipo amina terciaria, análogo de IMI, en el que el grupo amina de la cadena lateral tiene un sustituyente 4'-clorofenacil (veáanse Figuras 1 y 2), lo que le confiere una marcada lipofilia (ERIKSÖO y ROHTE, 1970), que explicaría su rápida absorción y distribución (FORSHELL y cols., 1976).

La LOF ha sido comercializada en forma de clorhidrato siendo su peso molecular de 455,43 daltons y su fórmula empírica $C_{26}H_{30}N_2OCl$ (Figura 2). Es fácilmente soluble en metanol, etanol y cloroformo, pero difícilmente soluble en agua (MONO-

GRAFIA DEFTAN 70).

La MAPROTILINA ó MAP (1-(3-metilaminopropil)-dibenzo-[b,e]-biciclo-(2.2.2.)-octadieno) es un antidepresivo tetracíclico análogo de la DMI (HORWELL, 1985). Partiendo de las fenotiazinas, WILHELM y cols., consiguieron modificar el ángulo de flexión de los tres anillos de la estructura central. La estructura química que mantenía el ángulo de flexión fijo mediante un enlace etilénico que cruzaba el anillo central se mostró particularmente interesante, dando origen a una gran familia de compuestos conocidos como dibenzobicciclooctadienos, entre los que se encuentra la MAP (MONOGRAFIA LUDIOMIL) que presentan un ángulo de flexión de 60° y una cadena lateral de tres átomos de carbono en constelación D (WILHELM, 1972), portadora de un grupo amina secundaria (CUENCA y cols., 1981). Como tal amina secundaria la MAP inhibe preferentemente la recaptación neuronal de NA (COCCARO y SIEVER, 1985). La importancia de la cadena lateral ha quedado bien clara merced al estudio de benzoctamina, un dibenzobicciclooctadieno estrechamente emparentado estructuralmente con la MAP, de la que difiere en su cadena lateral. Pues bien, la benzoctamina carece de actividad antidepresiva significativa (BEIN, 1972).

La MAP ha sido comercializada en forma de clorhidrato siendo su peso molecular de 313,87 daltons y su fórmula empírica $C_{20}H_{24}NCl$ (Figura 2). Se trata de una base relativamen

te fuerte ($pK_a=10,5$), que a temperatura ordinaria aparece como un polvo cristalino blanco e inodoro, muy soluble en cloroformo, algo menos soluble en etanol y poco soluble en éter. Soluble en agua acidulada con ClH (LUDIOMIL, Dossier réservé aux Pharmaciens des établissements hospitaliers).

La MIAN (2-metil-1,2,3,4,10,14b-hexahidro-2-metildibenzo[c,f]pirazinol[1.2-a]azepina) es un antidepresivo tetracíclico que formaba parte de una serie de compuestos tetracíclicos con un anillo piperazínico desarrollado por ORGANON como fármacos potencialmente antialérgicos; se buscaban estructuras similares a las de la ciproheptadina que presentasen actividad antihistamínica y antiserotonérgica. En estudios animales la MIAN demostró exhibir efectos depresores del sistema nervioso central y toxicidad aguda inferiores a las de la ciproheptadina (VAN DER BURG, 1970). A la par, los compuestos tetracíclicos de esta serie, entre ellos la MIAN, demostraron todos ellos una marcada actividad antihistamínica-antiserotonérgica periférica. Sin embargo, como quiera que los ensayos clínicos no mostraron una superioridad significativa de estos fármacos con respecto a los medicamentos antialérgicos ya disponibles, el interés en aquellos fármacos decayó y cesaron las investigaciones (ITIL y cols., 1974). En 1970, ITIL estaba interesado en investigar fármacos antiserotonérgicos con menor toxicidad en los enfermos maníacos, por lo que incluyó a la MIAN en sus estudios. Sorprendentemente, la MIAN mostró un perfil EEG caracu

terístico de un antidepresivo (ITIL y cols., 1972). Este descubrimiento puso en marcha toda una serie de estudios encaminados a comprobar la eficacia antidepresiva de este fármaco, que podría catalogarse como un antidepresivo de mecanismo de acción supuestamente "atípico", por cuanto posiblemente su acción esté en relación con su efecto antagonista de receptores alfa-adrenérgicos presinápticos (FULLER y WONG, 1985; SVENSEN, 1984), más que con su capacidad, relativamente débil, de inhibir la recaptación neuronal de aminas biógenas. La MIAN ha sido comercializada en forma de clorhidrato, siendo su peso molecular de 297,5 daltons y su fórmula empírica $C_{18}H_{20}N_2Cl$ (Figura 2). A temperatura ordinaria aparece como un polvo cristalino blanco soluble en agua.

La NOMIFENSINA ó NOM (8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-metil-4-fenil-isoquinolina) es el primer compuesto del grupo de las tetrahydroisoquinolinas que ha sido utilizado en terapia psicofarmacológica (HOFFMANN y cols., 1971). Comercializado como maleinato ácido, presenta un peso molecular de 354,4 daltons, siendo su fórmula empírica $C_{20}H_{22}N_2O_4$ (Figura 2). La NOM es un potente inhibidor de la recaptación de dopamina (DA) y NA, con escaso efecto sobre la recaptación de 5HT (COCCARO y SIEVER, 1985; HORWELL, 1985). Soluble en metanol y dimetilformamida y más difícilmente en agua, a temperatura ordinaria aparece como un polvo blanquecino.

El TRAZODONE ó TRA (2-(3-(4-m-clorofenil)-1-piperazinil)-propil)-5-triazolo (4,3-a) piridin-3-(2H)ona) es un nuevo antidepresivo (COCCARO y SIEVER, 1985) que presenta importantes diferencias estructurales (Figura 2) y farmacodinámicas con los ATC, ya que el TRA a dosis moderadas exhibe potentes acciones antiserotonérgicas, mientras que solo a dosis altas inhibe además la recaptación de 5HT (HORWELL, 1985). La síntesis de diferentes derivados del TRA ha puesto de manifiesto que la preservación de la actividad antidepresiva del TRA requiere la integridad de los grupos triazolopiridina y arilpiperazina de su molécula (MONOGRAFIA TOMBRAN). El TRA ha sido comercializado como clorhidrato, siendo su peso molecular de 408,3 daltons y su fórmula empírica $C_{19}H_{21}N_5OCl_2$. A temperatura ordinaria se presenta como un polvo cristalino blanco, soluble en cloroformo y en agua.

La VILOXACINA ó VIL (2-(2-etoxifenoximetil)-2,3,5,6-tetrahidro-1,4-oxacina) es un compuesto con una estructura bicíclica (Figura 2), muy distinta de la estructura característica de los ATC (GREENWOOD, 1975), aunque próxima a la de los beta-bloqueantes adrenérgicos, de los que sin embargo difiere notablemente en cuanto a su perfil farmacológico (HORWELL, 1985). A temperatura ordinaria el clorhidrato de viloxacina se presenta en forma de polvo cristalino blanco, soluble en agua, algo menos soluble en etanol y muy difícilmente soluble en cloroformo. Su fórmula empírica es $C_{13}H_{20}NO_3Cl$ y su peso

molecular es de 273,7 daltons (MONOGRAFIA ICI 58834).

3. MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS Y HETEROCICLICOS.

Los mecanismos responsables de la acción de los anti-depresivos tricíclicos y heterocíclicos son actualmente desconocidos, lo cual tampoco es de extrañar dada la actual ignorancia de las bases fisiopatológicas de la depresión. Sin embargo, en las últimas décadas, han sido varias las hipótesis que postulaban un cierto papel de una o más monoaminas cerebrales en la depresión (teorías monoaminérgicas). No es éste el lugar indicado para hacer una revisión exhaustiva de la hoy por hoy insuficientemente conocida neurobiología de la depresión, ni tampoco para entrar en detalles diagnósticos y de clasificación, con todos los problemas que ello entraña. Baste señalar que la población depresiva exhibe una heterogeneidad que hace necesario hablar más bien de síndrome que de enfermedad depresiva, y hacer notar que lógicamente esta heterogeneidad clínica tendría su correlato en una subyacente heterogeneidad neurobiológica. MAAS y cols. (1968) demostraron que los niveles urinarios de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) previos al tratamiento estaban significativamente reducidos en un subgrupo de pacientes deprimidos que respondían mejor al tratamiento con IMI que los que presentaban niveles urinarios de MHPG norma

les previos al tratamiento. Estos datos se han interpretado en el sentido de que existirían al menos dos subgrupos de pacientes depresivos (MAAS, 1975; SWEENEY y MAAS, 1978), uno que exhibiría baja actividad noradrenérgica central, niveles urinarios de MHPG descendidos y buena respuesta a IMI, antidepresivo amina terciaria que es metabolizada en gran parte a DMI, antidepresivo éste amina secundaria que inhibe fundamentalmente la recaptación de NA. El otro subgrupo lo constituirían pacientes con baja actividad serotoninérgica central y, consecuentemente, niveles urinarios de MHPG normales o elevados previos al tratamiento, y exhibirían mejor respuesta a AMI, antidepresivo amina terciaria, inhibidor fundamentalmente de la recaptación de 5HT, y que solo en una pequeña parte se metaboliza a NTP, antidepresivo éste amina secundaria. Sin embargo, existen grandes diferencias entre los resultados obtenidos por distintos investigadores en lo que respecta a niveles urinarios de MHPG y niveles en LCR de ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA, principal metabolito de la 5HT) en pacientes deprimidos (veáse POTTER y cols., 1985), pacientes deprimidos tratados en remisión, pacientes maníacos, pacientes maníacos tratados en remisión y sujetos normales. Probablemente la falta de criterios diagnósticos diferenciales precisos puede hacer aún más difícil la interpretación de los resultados obtenidos. Ello se ve complicado aún más por el desconocimiento de hasta qué punto los parámetros estudiados (MHPG urinario y 5-HIAA en

LCR) reflejan fielmente un trastorno en la actividad neurotransmisora que muy probablemente es focal, limitado a una serie de centros del SNC, y no generalizado. Asimismo, desconocemos en qué medida determinadas variables no controladas (ejercicio, dieta, etc.) modifican los parámetros valorados, dificultando la interpretación de los resultados obtenidos.

Las teorías monoaminérgicas surgieron también de una serie de observaciones farmacológicas que aparecen resumidas en la TABLA 2: los síntomas depresivos pueden atenuarse con fármacos capaces de potenciar la transmisión monoaminérgica mientras que los fármacos que inhiben dicha transmisión inducen y/o agravan cuadros depresivos.

Sin embargo, NA, DA y 5HT no son los únicos neurotransmisores que pudieran estar implicados en los trastornos afectivos. JANOWSKY y cols. (1972a) fueron los primeros en proponer un modelo según el cual el estado afectivo estaría controlado por un balance entre las actividades colinérgica y noradrenérgica centrales. La depresión estaría conceptuada, según este modelo como un cuadro en el que el equilibrio estaría desplazado hacia el predominio colinérgico, mientras que en los cuadros maníacos existiría un predominio relativo noradrenérgico. Una serie de hallazgos farmacológicos constituyen una cierta evidencia indirecta en que se apoya esta hipótesis. Así, JANOWSKY y cols. (1972b) observaron que la fisostigmina,

un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa que atraviesa la barrera hematoencefálica, disminuía la sintomatología maníaca en todos sus pacientes, induciendo un cuadro depresivo en más de la mitad de ellos; en sujetos intoxicados por insecticidas organo-fosforados, inhibidores irreversibles de la acetilcolinesterasa que atraviesan la barrera hematoencefálica, aparecía un cuadro depresivo incluso con dosis inferiores a aquellas que producían toxicidad colinérgica periférica. El diisopropil-fluorofosfato, inhibidor irreversible de la acetilcolinesterasa, inducía un cuadro depresivo en sujetos normales, y atenuaba e incluso abolía la sintomatología maníaca en pacientes maníacos (DAVIS, 1980).

No es pues de extrañar que, dado que muchos antidepresivos tricíclicos son potentes fármacos anticolinérgicos, se haya sugerido que su eficacia terapéutica podría estar, al menos en parte, relacionada con sus propiedades anticolinérgicas centrales (DAVIS, 1975). Ahora bien, no todos los antidepresivos son fármacos anticolinérgicos, por lo que este mecanismo de acción no tendría validez universal, sino limitado a determinados fármacos y aún en estos parcial.

Más recientemente, se ha sugerido que los mecanismos centrales GABAérgicos podrían también estar involucrados en la depresión y la acción antidepresiva de antidepresivos tricíclicos y de nueva generación, IMAOs y terapia electroconvulsi-

va. A este respecto, LLOYD y cols. (1984, 1985) han demostrado como el tratamiento crónico con cualquiera de estos métodos ocasionaba una hipersensibilización de los receptores GABA B del cortex parietal de la rata.

Así pues, actualmente disponemos de un conjunto considerable de datos farmacológicos que proporcionan una evidencia indirecta en favor de las hipótesis monoaminérgicas, y aún del modelo colinérgico-noradrenérgico, así como alguna evidencia circunstancial que involucra otros neurotransmisores en la neurobiología de la depresión y/o los mecanismos de acción de las terapéuticas antidepresivas. Sin embargo, hoy por hoy, ninguna de estas teorías han sido probadas de forma directa y convincente. Bien pudiera ser que los fármacos que alivian la depresión no lo hiciesen actuando sobre el mecanismo patogénico primario, sino a través de mecanismos de compensación que podrían involucrar varios sistemas neurotransmisores distintos de los primariamente afectados por el fármaco para, finalmente, contrarrestar los mecanismos patogenéticos depresivos, que podrían ser por tanto muy diferentes de los sospechados a partir de los mecanismos de acción conocidos de los fármacos antidepresivos.

En lo que hace a los ATC, la hipótesis que ha gozado de mayor predicamento es aquella que postula que dichos fármacos deben su acción antidepresiva a la inhibición de la recap-

tación neuronal de los neurotransmisores monoaminérgicos que inducen, (véase TABLA 3) aumentando así la concentración del neurotransmisor a nivel de sus receptores específicos. Sin embargo, esta teoría ha sido muy criticada, siendo cuatro las principales objeciones formuladas a esta hipótesis (CARLSSON, 1984):

- 1) No todos los más recientes ANG inhiben la recaptación de monoaminas. A este respecto los ejemplos más frecuentemente citados son MIAN e iprindol. Sin embargo, ¿por qué todos los antidepresivos habrían de tener el mismo mecanismo de acción?. De hecho sabemos que este no es el caso. IMAOs y precursores de monoaminas presentan acciones antidepresivas que no obedecen a la inhibición de la recaptación neuronal monoaminérgica. Además, en el caso del iprindol aún queda por ser despejada la duda de si este fármaco exhibe o no una actividad antidepresiva superior al placebo.
- 2) No todos los inhibidores de la recaptación neuronal de monoaminas tienen actividad antidepresiva. En este contexto, se suele citar a la cocaína. Sin embargo, la cocaína, además de inhibir la recaptación de monoaminas tiene otras acciones (liberación de catecolaminas) que no poseen los ATC y que modifican notablemente su perfil farmacológico. Restaría por aclarar por qué las sustancias liberadoras de catecolaminas no exhiben actividad antidepresiva. Se ha sugerido (CARLSSON, 1984) que esta falta de actividad antidepresiva de

cocaína y anfetamina tal vez obedeciese a que tendrían un mayor efecto potenciador de la transmisión dopaminérgica que noradrenérgica o serotoninérgica.

- 3) La inhibición de la recaptación neuronal monoaminérgica es inmediata, mientras que la respuesta terapéutica aparece transcurrido un cierto periodo de tratamiento continuado. Este hecho, con ser cierto, no representa una objeción, puesto que aunque el retraso en la aparición de la respuesta terapéutica no pueda explicarse en términos farmacocinéticos si podría serlo en términos farmacodinámicos. El efecto antidepresivo no sería el resultado inmediato de la interacción del fármaco con la biofase, sino que uno o más eslabones mediarían la respuesta antidepresiva, lo que explicaría la existencia de un periodo de latencia prolongado.
- 4) Los ATC tienen múltiples lugares de actuación, por lo que cabría pensar que otros mecanismos distintos de la inhibición de la recaptación neuronal pudiesen estar involucrados en la respuesta terapéutica. De hecho los ATC son fármacos muy "sucios", ya que además de inhibir la recaptación neuronal de NA y 5HT, todos ellos son capaces de producir un bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos (SNYDER y YAMAMURA, 1977), alfa-adrenérgicos (U'PRICHARD y cols. 1978), H_1 y H_2 -histaminérgicos (RICHELSON, 1979) y serotoninérgicos (véase Figura 3). Naturalmente entre los distintos ATC existen importantes diferencias, tanto en el patrón

como en la potencia para antagonizar los diferentes receptores. Así, por ejemplo, la AMI es el ATC más potente antagonista de receptores colinérgicos muscarínicos, alfa₁-adrenérgicos y H₁-histaminérgicos, lo que explica la mayor incidencia de efectos indeseables anticolinérgicos periféricos y centrales, hipotensión ortostática y sedación cuando es comparada con otros ATC, muy especialmente DMI, que presenta una potencia 10-100 veces menor para antagonizar estos receptores (BALDESSARINI, 1985). Un estudio de RICHELSON y NELSON (1984) utilizando cerebro humano normal procedente de autopsias demostraba una buena correlación entre las afinidades por los distintos receptores exhibidas por diferentes ATC y ANG en estudios anteriores realizados con material animal y los por ellos obtenidos con material humano. Respectivamente, las mayores y menores afinidades mostradas por los fármacos por los diferentes receptores eran doxepina y fluroxamina por el receptor histaminérgico H₁, amitriptilina y trazodone por el muscarínico, doxepina y viloxazina por el alfa₁-adrenérgico, mianserina y bupropion por el alfa₂-adrenérgico y amoxapina y trazodone por el dopaminérgico D₂. Además, los ATC muestran una afinidad inespecífica por las membranas celulares, que es probablemente responsable de buena parte de sus acciones cardiotóxicas y epileptogénicas, y muchos ATC poseen una cierta actividad inhibidora de las monoaminoxidasas, sobre todo MAO-B. Esta "suciedad farmacodinámica"

de los ATC reduce considerablemente su utilidad como herramientas de investigación resultando difícil establecer hasta qué punto estas diversas acciones contribuyen al efecto antidepresivo. Quizás la MIAN sea el fármaco, de entre los diferentes antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos, en el que la contribución de los mecanismos de acción no relacionados con la inhibición de la recaptación a su efecto antidepresivo sea más importante. Tal vez esta menor potencia de bloqueo de la recaptación estaría contrarrestada en el caso de la MIAN, a efectos de potenciación de la transmisión monoaminérgica, por su marcado efecto antagonista competitivo sobre receptores α_2 -adrenérgicos presinápticos (FULLER y WONG, 1985). Junto a la ya clásica hipótesis de inhibición de la recaptación neuronal de monoaminas (en modo alguno descartada) y la más moderna (y limitada a algunos antidepresivos) de antagonismo α_2 -adrenérgico presináptico como mecanismos de potenciación de la transmisión monoaminérgica que mediarían la acción antidepresiva, más recientemente se ha tendido a interpretar que tales mecanismos de acción antidepresiva podrían estar en relación con los cambios adaptativos que aparecen en diversas poblaciones de receptores en el curso de los diversos tratamientos antidepresivos (ELLISON y CAMPBELL, 1986; HALL y cols., 1984; LLOYD y PILC, 1984; LLOYD y cols., 1985; OGREN y cols., 1985; PANDEY y cols., 1985; STAHL, 1984; VETULANI y cols.,

1984; WILLNER, 1984,1985). Que tales cambios adaptativos tienen lugar en animales de laboratorio tras tratamientos antidepresivos crónicos esta fuera de duda. Ahora bien, la evidencia disponible en humanos es limitada, y se desconoce la verdadera significación de estos cambios en la neurobiología de la depresión y su tratamiento (FULLER y WONG, 1985).

Ya SULSER y cols. (1978) postularon que en los sujetos deprimidos existiría un estado patológico de hipersensibilidad de determinados receptores adrenérgicos cerebrales. Esta hipótesis se basa en el hecho de que las concentraciones de neurotransmisores en el espacio intersináptico están en estrecha relación con la actividad de los receptores presinápticos inhibidores (α_2 , $5HT_2$) o estimuladores de la liberación (LANGER, 1979), e, igualmente, cambios en la sensibilidad de los receptores postsinápticos podrían modificar la neurotransmisión. El problema se complica aún más por el hecho de que en una misma sinapsis puede liberarse más de un neurotransmisor (STAHL, 1984). Así pues, los efectos de los tratamientos antidepresivos en los sistemas neurotransmisores cerebrales serían mucho más complejos que la citada "desensibilización adrenérgica" (SULSER y cols., 1978). En lo que concierne al sistema adrenérgico central parece que los tratamientos antidepresivos, junto a la desensibilización del sistema beta-adrenérgico, inducen una hiperfunción alfa-adrenérgica, facilitando la neuro

transmisión alfa-adrenérgica por hipersensibilización de alfa₁ adrenoreceptores y concomitante desensibilización de alfa₂-adrenoreceptores pre- y postsinápticos (VETULANI, 1984). La desensibilización de receptores presinápticos alfa₂-adrenérgicos fue ya demostrada por CREWS y SMITH (1978) y SVENSSEN y USDIN (1978) y tendría lugar, junto con la hipersensibilización alfa₁-adrenoceptora, en el transcurso de las dos primeras semanas de tratamiento antidepresivo, precediendo así a la desensibilización adaptativa beta-adrenoceptora, que no aparecería hasta la 6ª semana de tratamiento, siendo el efecto neto una facilitación de la transmisión alfa₁-adrenoceptora (VETULANI y cols., 1984). WILLNER (1984) resta también importancia a la desensibilización beta-adrenoceptora como mecanismo de acción antidepresiva en un trabajo en el que correlaciona inversamente las potencias clínicas relativas y las potencias de desensibilización beta-adrenoceptora relativas de diversos fármacos antidepresivos.

Por lo que hace al sistema serotoninérgico central, la evidencia disponible es aún más conflictiva. Aún cuando parece existir acuerdo en que la mayoría de los tratamientos antidepresivos crónicos (salvo quizás los IMAOs) potencian la transmisión serotoninérgica (WILLNER, 1985), los cambios adaptativos inducidos en las poblaciones de receptores serotoninérgicos postsinápticos varían en función de las diversas áreas del SNC estudiadas, pudiendo ser de desensibilización

o por el contrario, de hipersensibilización (OGREN y cols., 1985). PEROUTKA y SNYDER (1980) sugirieron que la administración crónica de ATC ocasionaría una reducción en el número de receptores $5HT_2$, hallazgo que habitualmente ha venido siendo confirmado (WILLNER, 1985), mientras que, al parecer, el tratamiento crónico con ATC o IMAOs no modificaría los heteroreceptores α_2 -adrenérgicos presentes en las neuronas serotoninérgicas (ELLISON y CAMPBELL, 1986).

Por último, y para completar la sucinta revisión de la evidencia hoy disponible acerca de las modificaciones de las diversas poblaciones de receptores en la depresión y su tratamiento, cabe citar la ya comentada hipersensibilización de receptores GABA-B por tratamientos crónicos con ATC, ANG, IMAOs y terapia electroconvulsiva (LLOYD y PILC, 1984; LLOYD y cols., 1985).

4. ACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS Y HETEROCICLICOS

4.1. Acciones farmacológicas de los ATC

Revisaremos ahora sucintamente aquellos efectos farmacológicos, todos ellos dosis-dependientes (Figura 3), que podrían explicar, en mayor o menor medida, las diferentes acciones, terapéuticas y/o tóxicas, de los ATC.

1. Los ATC inhiben la recaptación neuronal de la NA liberada al espacio intersináptico, aumentando la concentración del neurotransmisor en la biofase y potenciando las acciones de los simpaticomiméticos de acción directa. Este sistema de recaptación de la NA interviene también (IVERSEN, 1967) en el transporte de diversos fármacos (simpaticomiméticos indirectos, bloqueantes de neurona adrenérgica tipo guanetidina), por lo que cuando se administran simultáneamente con ATC, los ATC antagonizan las acciones farmacológicas de dichos compuestos (BORGA y cols., 1969; BUCKLEY y cols., 1975; MEYER y cols., 1970). En general, los ATC amina secundaria (DMI, NTP) son más potentes que los ATC amina terciaria (IMI, CMI, AMI) para inhibir la recaptación de la NA. En todos los casos, la potenciación adrenérgica resultante puede ser atenuada en incluso revertida cuando se utilizan dosis muy altas de ATC (SEEMAN, 1974). Ello obedecería a que a tales dosis predominarían los efectos de bloqueo α_1 -adrenérgico y de bloqueo de la liberación de NA tipo guanetidina que más adelante comentaremos.

2. Los ATC también inhiben la recaptación neuronal de 5HT, siendo los ATC aminas terciarias (IMI, CMI, AMI) mucho más potentes que los ATC aminas secundarias (DMI, NTP). De hecho, la CMI es un inhibidor casi específico de la recaptación de 5HT.

3. A dosis más elevadas que las que inhiben la recaptación de NA, los ATC presentan propiedades bloqueantes de los receptores alfa-adrenérgicos (U'PRICHARD y cols., 1978). Así pues, sobre la transmisión alfa-adrenérgica los ATC ejercen un efecto bifásico: inicialmente potencian los efectos alfa-adrenérgicos por inhibir la recaptación de NE y, a dosis más elevadas, bloquean dichos efectos al actuar como bloqueantes a nivel de los receptores postsinápticos alfa₁-adrenérgicos (RICHELSON y NELSON, 1984). El efecto potenciador de la transmisión noradrenérgica que se observa con dosis bajas de ATC podría también obedecer en parte a que dichos fármacos estimulan la liberación de NE desde los terminales simpáticos; este hecho estaría en relación con su actividad antagonista competitiva a nivel de los receptores noradrenérgicos presinápticos, cuya estimulación inhibe la liberación de NA. Este mecanismo sería particularmente importante en el caso de la MIAN (FULLER y WONG, 1985; SVENSSEN, 1984).

4. A dosis más altas que las que inhiben la recaptación neuronal de 5HT, los ATC bloquean los receptores serotoninérgicos.

5. Los ATC bloquean los receptores histamínicos sobre todo H₁ y, en menor medida, H₂ (RICHELSON, 1979; RICHELSON y NELSON, 1984). El efecto sedativo de los ATC obedecería más bien al antagonismo H₁ que al efecto antimuscarínico que

los ATC poseen (SCHATZBERG, 1984).

6. Los ATC bloquean los receptores colinérgicos muscarínicos (RICHELSON y NELSON, 1984; SNYDER y YAMAMURA, 1977). Esta acción anticolinérgica es responsable (FULLER y WONG, 1985) de un buen número de sus efectos secundarios indeseables y tóxicos (véase TABLA 4), y en particular de la taquicardia que de modo casi invariable aparece al comienzo del tratamiento con estos fármacos.

7. A dosis elevadas los ATC poseen acciones bloqueantes de la liberación de NA tipo guanetidina.

8. Los ATC son sustancias hidrófobas que presentan una gran afinidad por la membrana, exhibiendo propiedades estabilizadoras de la misma similares a las de la quinidina, que explicarían en buena parte sus efectos cardiotóxicos y epileptogénicos. Como resultado disminuyen la permeabilidad iónica y la excitabilidad celular, pudiendo inactivar enzimas allí presentes en la membrana o competir con los lugares de fijación del calcio de forma similar a los anestésicos locales (SCHILDKRAUT, 1973).

4.1.1. Acciones de los ATC sobre el sistema nervioso central.

La administración de un ATC a un sujeto normal no produce un efecto estimulante o elevador del estado de ánimo

como el que se observa en ocasiones tras la administración de un IMAO. La administración de 100 mg de IMI a un sujeto sano no deprimido origina somnolencia, disminución de la actividad psicomotora, sensación de "irse la cabeza", cierta disminución de la presión arterial y, a menudo, efectos anticolinérgicos desagradables (boca seca, visión borrosa, etc.). La marcha puede hacerse inestable y el sujeto se siente cansado y torpe. El conjunto de estos efectos es normalmente percibido como desagradable y ocasiona un sentimiento de "infelicidad" y aumento de la ansiedad. En cambio, si el fármaco es administrado de forma continuada a un paciente deprimido, tendrá lugar, al cabo de 2-3 semanas, una elevación del estado de ánimo (BALDESSARINI, 1980). El modo en que los ATC alivian la sintomatología depresiva no está aclarado: su efecto ha sido descrito más como un "achataamiento" de la ideación depresiva que como una verdadera estimulación euforizante. Sin embargo, la inducción de insomnio y euforia en algunos deprimidos, y aún la reversión a fase hipomaniaca o maniaca franca en otros, hace pensar que los ATC exhibirían propiedades estimulantes en determinadas circunstancias (BUNNEY y cols., 1972). La aparición de un cuadro confusional alucinatorio en algunos pacientes que reciben ATC (BALDESSARINI y WILMUTH, 1968; LEHMANN y cols., 1958) estaría en relación con sus efectos antimuscarínicos centrales (GRANACHER y BALDESSARINI, 1975; RICHELSON y NELSON, 1984).

Los ATC han sido utilizados ocasionalmente como hipnóticos, debido a sus propiedades sedantes, especialmente marcadas para AMI y CMI y menos notables en el caso de los ATC amina secundaria. Ahora bien, aunque los ATC pueden contribuir a aliviar el insomnio en un paciente deprimido, su uso indiscriminado en el insomnio primario no está justificado, por cuanto ocasionan "resaca" y su eficacia a este respecto es menor que la de los hipnóticos convencionales. Los ATC disminuyen el número de despertares, y aumentan la proporción de sueño fase 4 a la vez que disminuyen la proporción de sueño fase REM (BALDESSARINI, 1985). Inclusive se ha sugerido (KUPFER y cols., 1981) que la capacidad de un ATC para suprimir el sueño REM al comienzo del tratamiento podría ser un indicador predictivo de la ulterior aparición de un efecto terapéutico en dicho paciente.

4.1.2. Acciones de los ATC sobre el sistema nervioso autónomo.

Los principales efectos de los ATC a este respecto resultan de la inhibición de la recaptación de NA en los terminales noradrenérgicos y del antagonismo de las respuestas colinérgicas muscarínicas y α_1 -adrenérgicas que dichos fármacos inducen. Existen diferencias cuantitativas entre los distintos ATC (RICHELSON y NELSON, 1984): la AMI muestra la incidencia más elevada de efectos anticolinérgicos, mien-

tras que la DMI exhibe la menor potencia antimuscarínica (BLACKWELL y cols., 1978). Prácticamente en todos los casos, al inicio del tratamiento con ATC aparece taquicardia, que en buena parte obedecería a su acción antimuscarínica y, en menor medida, a la inhibición de la recaptación neuronal de NA y a la compensación refleja de la vasodilatación originada por su efecto antagonista α_1 -adrenérgico. Los efectos colaterales antimuscarínicos son mas prominentes al inicio del tratamiento con ATC, apareciendo durante el tratamiento tolerancia parcial a los mismos (BALDESSARINI, 1985).

4.1.3. Acciones de los ATC sobre el sistema cardiovascular.

Todos los ATC actúan sobre el sistema cardiovascular, lo que se ha atribuido a (TABLA 5): 1) acciones antimuscarínicas centrales y periféricas, 2) inhibición de la recaptación neuronal de monoaminas, 3) efecto estabilizador de membrana ("quinidine-like"), 4) depresión directa de la contractilidad miocárdica y 5) antagonismo de receptores α_1 -adrenérgicos. Ni que decir tiene que en ocasiones un determinado efecto cardiovascular indeseable puede ser ocasionado por dos o más de estas acciones. Así la insuficiencia cardíaca que en algún caso estos fármacos inducirían podría atribuirse a una acción depresora directa de la contractilidad y/o a una taquicardia que comprometiese la función de bomba que a su vez podría

ser consecuencia de la inhibición de la recaptación de NA y/o a su acción antimuscarínica. Al inicio del tratamiento con ATC, los efectos antimuscarínicos y de bloqueo de la recaptación de catecolaminas juegan un importante papel, mientras que en pacientes en tratamiento crónico el efecto "quinidine-like" y, en algunos casos, el efecto depresor directo de la contractilidad miocárdica serían los mecanismos más importantes de las alteraciones cardiovasculares observadas.

Los efectos antimuscarínicos son responsables de la taquicardia y de un aumento de la velocidad de conducción en el nodo A-V (acortamiento del intervalo PR en ECG) (INNES y NICKERSON, 1975), efectos que podrían agravar una insuficiencia coronaria o inducir la aparición de taquicardias supraventriculares en pacientes con enfermedad cardíaca previa (DAVIES y cols., 1975; JACKSON, 1982). El posible papel de la inhibición de la recaptación de catecolaminas sobre los niveles miocárdicos de las mismas es hoy por hoy insuficientemente conocido. Un estudio aislado de CARLSSON y cols. (1978) demostraba que los niveles miocárdicos de NA en reposo, y post-ejercicio, no se encuentran elevados en pacientes tratados durante 2 meses con ATC.

Las acciones estabilizadoras de membrana de los ATC posibilitan la aparición de efectos indeseables del tipo de trastornos de la conducción intracardíaca y taquidisrrit-

mias por reentrada, a la par que en otras situaciones darían origen a un efecto antiarrítmico.

Todos los ATC exhibirían también acciones depresoras directas de la contractilidad miocárdica que en ocasiones podrían inducir insuficiencia cardíaca. Esta depresión directa de la contractilidad se evidencia en animales tanto in vivo (ELONEN y cols., 1974; JANDHYALA y cols., 1977; MILLER y SCHALZE, 1980) como in vitro (LANGSLET y cols., 1971). En la rata, DHALLA y cols. (1980) han demostrado que dosis elevadas de IMI inducen cambios en la capacidad de almacenamiento de calcio mitocondrial. ZBINDEN y cols. (1978) observaron un desacoplamiento significativo de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias cardíacas de ratas pretratadas con ATC y describieron diversas alteraciones morfológicas inespecíficas en las mitocondrias cardíacas (cristolisis y deformación sinuosa irregular de la membrana). Recientemente, ISENBERG y TAMARGO (1985) demostraron en miocitos aislados de cobaya, que la IMI inhibía la corriente lenta de entrada de calcio responsable del acoplamiento electromecánico en las células cardíacas.

Todos los ATC, a dosis elevadas (intoxicaciones agudas) exhiben un antagonismo α_1 -adrenérgico periférico, que, junto con la depresión miocárdica, contribuye a la hipotensión.

4.1.4. Acciones de los ATC sobre la respiración.

Los ATC, a dosis terapéuticas, no modifican apreciablemente los parámetros respiratorios, si bien en intoxicaciones agudas puede observarse un cierto grado de depresión respiratoria.

4.2. Acciones farmacológicas de los ANG

Pese a la desmesurada explotación comercial de las pretendidas diferencias entre ATC y ANG, favorables a estos últimos, hoy por hoy son escasas las evidencias científicas que avalen incuestionablemente tales diferencias. De existir, estas son más cuantitativas que cualitativas, y a continuación reseñamos brevemente las peculiaridades más características de los ANG objeto de esta Tesis.

La AMOX es un antidepresivo tricíclico inhibidor prácticamente selectivo de la recaptación de NA y dotado de propiedades antimuscarínicas notables (HORWELL, 1985), así como de actividad neuroléptica in vivo (COCCARO y SIEVER, 1985).

La LOF es un antidepresivo tricíclico más liposoluble que los ATC (ERIKSÖO y ROHTE, 1970) que es rápidamente metabolizado a DMI por N-dealquilación: la administración

crónica de LOF origina niveles plasmáticos de DMI 3 veces superiores a los de LOF (FORSHELL y cols., 1976), por lo que su perfil farmacológico es prácticamente superponible al de la DMI, presentando, como ésta, propiedades anticolinérgicas relativamente débiles.

La MAP es un antidepresivo tetracíclico sedativo de perfil similar a los ATC, más potente inhibidor de la recaptación de NA que de 5HT (COCCARO y SIEVER, 1985; HORWELL, 1985).

La MIAN es un antidepresivo tetracíclico sedativo prácticamente desprovisto de actividad inhibitoria de la recaptación de monoaminas, dotado en cambio de propiedades antiserotonérgicas y antagonistas de los receptores presinápticos alfa₂-adrenérgicos (SVENSEN, 1984), con escasa actividad anticolinérgica (HORWELL, 1985).

La NOM es un antidepresivo heterocíclico potente inhibidor de la recaptación de DA y NA y agonista dopaminérgico que presenta un pobre efecto sobre la recaptación de 5HT y un débil efecto anticolinérgico (COCCARO y SIEVER, 1985; HORWELL, 1985). En el hombre, su principal metabolito activo, M₁, es un potente inhibidor de la recaptación de 5HT (BURROWS y cols., 1978a).

El TRA es un antidepresivo heterocíclico sedativo

dotado de propiedades antiserotonérgicas a dosis bajas e inhibidoras de la recaptación de 5HT a dosis más elevadas, con escasa acción antimuscarínica (COCCARO y SIEVER, 1985). Exhibe acciones antagonistas alfa₂-adrenérgicas presinápticas (HORWELL, 1985).

La VIL es un antidepresivo heterocíclico inhibidor selectivo aunque débil de la recaptación de NA y dotado de propiedades estimulantes análogas a las de sustancias tipo amfetamina y una escasa acción antimuscarínica (HORWELL, 1985).

4.2.1. Acciones de los ANG sobre el sistema nervioso central.

Pese a que las casas farmacéuticas afirman lo contrario, hasta la fecha no ha sido demostrado concluyentemente que ningún ATC o ANG presente una mayor rapidez de acción antidepresiva sobre los síntomas centrales de la depresión mayor que el fármaco tipo, la IMI. Hay muchos trabajos aislados que describen una mayor rapidez de acción con nuevos fármacos, pero generalmente hacen referencia a modificaciones aparecidas a los pocos días de iniciarse el tratamiento que están en relación más con efectos sedantes (útiles en depresiones ansiosas) o desinhibidores (útiles en depresiones inhibidas) que con verdaderos efectos antidepresivos. Así, es frecuente observar rápidas mejorías relacionadas con el efecto sedante de AMOX, MAP, MIAN y TRA. Igualmente, cabe observar mejorías

en el curso de días en razón del efecto estimulante, desinhibidor (aunque no antidepresivo), muchas veces en relación con potenciación de la transmisión dopaminérgica, de NOM y VIL.

Si existirían diferencias, cuantitativas que no cualitativas, en la incidencia de cuadros confuso-oníricos entre los ATC y algunos ANG: MIAN, NOM, TRA y VIL presentarían una menor (que no nula) incidencia que AMOX, LOF, MAP y los ATC, en relación a la menor potencia antimuscarínica central de los primeros (COCCARO y SIEVER, 1985; HORWELL, 1985).

4.2.2. Acciones de los ANG sobre el sistema nervioso autónomo.

Las acciones antimuscarínicas periféricas de MIAN, NOM, TRA y VIL serían menores (pero no desdeñables por completo) que las de AMOX, LOF, MAP y los ATC (COCCARO y SIEVER, 1985; HORWELL, 1985). Este ha sido otro de los puntos más sobreexplotados comercialmente, junto a la "mayor rapidez de acción" y la "ausencia de cardiotoxicidad".

4.2.3. Acciones de los ANG sobre el sistema cardiovascular.

La menor repercusión cardiovascular de los ANG sería una de sus principales ventajas sobre los ATC. Sin embargo esta pretensión dista mucho de hallarse comprobada, tanto

más si tenemos en cuenta que la experiencia clínica con los ATC es de casi tres décadas, mientras que muchos ANG han sido recientemente introducidos en el mercado, por lo que la experiencia es forzosamente menor, y nuevos datos pueden ir modificando sustancialmente el perfil hoy conocido, que en principio puede considerarse cualitativamente superponible al de los ATC.

4.2.4. Acciones de los ANG sobre la respiración.

Los ANG, como los ATC, a dosis terapéuticas no modifican apreciablemente los parámetros respiratorios.

5. FARMACOCINETICA DE LOS ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS Y HETEROCICLICOS

Las propiedades farmacocinéticas de los ATC aparecen reseñadas en la TABLA 6. Los ATC son absorbidos de forma completa y relativamente rápida tras ser administrados por vía oral. Sin embargo, a dosis elevadas estos fármacos, por su potente efecto anticolinérgico, son capaces de enlentecer la motilidad gastrointestinal y retrasar el vaciamiento gástrico, resultando una absorción lenta y/o irregular de los mismos, así como de otros fármacos de carácter básico administrados simultáneamente. Las concentraciones plasmáticas máxi-

mas suelen alcanzarse a las 2-8 horas de la ingesta, pero en ocasiones pueden no alcanzarse antes de transcurridas 12 horas desde la toma (BALDESSARINI, 1980). Ello complica el tratamiento de la intoxicación aguda por ATC, por cuanto la falta de sintomatología severa en las primeras horas, ocasionada por el referido retraso en la absorción, puede mover a subestimar la importancia de la intoxicación, no apareciendo la clínica de intoxicación severa hasta haber transcurrido un número no desdeñable de horas, cuando el paciente puede no estar ya bajo vigilancia médica.

Una vez absorbidos, los ATC, fármacos muy liposolubles, se distribuyen ampliamente por el organismo, con un elevado grado de unión a proteínas plasmáticas (80-90%) y tisulares (CUENCA y cols., 1981; HORWELL, 1985). Este último hecho explica los elevados volúmenes de distribución aparente de estos fármacos (20-60 l/Kg, CLARK y DEL GIUDICE, 1978). Los ATC alcanzan concentraciones elevadas en cerebro, siendo máximas en los gánglios basales y mínimas en el cerebelo. Como cabría esperar, la porción libre de los ATC aumenta considerablemente en caso de administración concomitante de otros fármacos con elevado índice de unión a proteínas plasmáticas (aspirina, fenilbutazona, difenilhidantoina, fenotiazinas, otros ATC) que los desplazan de sus lugares de unión a albúmina (CLARK y DEL GIUDICE; 1978). BAILEY y SHAW (1979) encontraron, en 29 intoxicaciones fatales, concentraciones miocárdicas

de ATC 5,2 veces superiores a las plasmáticas, no existiendo diferencias importantes entre los distintos fármacos. Los datos obtenidos en experimentación animal (ELONEN y cols., 1974; NIELSEN-KUDSK y QUIST, 1980) muestran que, en estado de equilibrio, la relación concentración miocárdica/concentración plasmática es del orden de 150 a 175 para la AMI. Los altos volúmenes aparentes de distribución de los ATC hacen que la diálisis peritoneal, hemodialisis o hemoperfusión sean medidas ineficaces en las intoxicaciones agudas por estos fármacos.

Parece existir un ligero efecto de primer paso más importante en los ATC aminas terciarias que en los ATC aminas secundarias, lo que reduce su biodisponibilidad oral (GRAM y CHRISTIANSEN, 1975). En efecto, los ATC son catabolizados a nivel hepático, sufriendo oxidación seguida o no de glucuroconjugación, y excretados fundamentalmente por riñón en forma de dichos catabolitos (HORWELL, 1985), y, en menor proporción, por vía biliar. De hecho, algunos estudios (DENCKER y cols., 1975; GARD y cols., 1973; ROBINSON y cols., 1979) sugieren la existencia de una modesta recirculación enterohepática. Como consecuencia del catabolismo hepático la IMI se biotransforma a DMI y otros 23 metabolitos. Uno de ellos, la imipramina-N-óxido, se convierte de nuevo en IMI, y por tanto podría jugar un cierto papel como profármaco circulante, habiendo sido comercializado recientemente (HORWELL, 1985).

IMI y DMI sufren una hidroxilación aromática en posición 2, formándose respectivamente 2-OH-IMI y 2-OH-DMI, que retendrían cierta actividad biológica (BALDESSARINI, 1985) y que pueden ser excretados como tales o sufrir previamente glucuronoconjugación (CLARK y DEL GIUDICE, 1978). AMI y su metabolito N-desmetilado, NTP, sufren preferentemente hidroxilación aromática en posición 10, formándose 10-hidroxiderivados que presentan cierta actividad biológica, y que podrían ser excretados como tales o tras sufrir previamente glucuronoconjugación (BALDESSARINI, 1980). El ATC amina terciaria DOX también parece biotransformarse a un metabolito activo, nor-doxepina, por N-desmetilación (ZIEGLER y cols., 1978).

Así pues, los ATC amina terciaria son catabolizados a su correspondiente amina secundaria, que también presenta actividad antidepresiva (HORWELL, 1985). Ello tiene importancia por cuanto estos metabolitos N-desmetilados pueden acumularse alcanzando concentraciones que igualan o incluso superan a las del compuesto original (BALDESSARINI, 1980).

Existe una notoria variabilidad interindividual (incluso de hasta 50 veces) en la relación fracción desmetilada/fracción metilada tras la administración de IMI o AMI (NAGY y JOHANSSON, 1975). Estas diferencias interindividuales parecen depender de características individuales que estarían posiblemente bajo control genético (ALEXANDERSON y SJÖQVIST,

1971), y podrían ser evaluadas de modo fiable mediante la administración de una pequeña dosis "test" del fármaco y la posterior determinación de los niveles plasmáticos alcanzados (BRUNSWICK y cols., 1979; COOPER y cols., 1976). Igualmente, existe una marcada variabilidad interindividual en los niveles plasmáticos estacionarios obtenidos con una misma posología del fármaco. Para algunos ATC, resultados recientes sugieren que ello se debería a diferencias genéticas en el metabolismo de los fármacos por las monooxigenasas (citocromo P-450) hepáticas, existiendo a este respecto metabolizadores lentos y metabolizadores rápidos (BAUMANN, 1986).

La posible correlación entre niveles plasmáticos de ATC y respuesta clínica terapéutica o tóxica han sido objeto de numerosas investigaciones. Aunque no es posible establecer conclusiones definitivas, no parece excesivamente arriesgado afirmar que concentraciones plasmáticas comprendidas en el rango entre 50 y 300 ng/ml serían las que presentan mejor correlación con una respuesta antidepresiva satisfactoria. Es obvio que a la hora de evaluar las concentraciones plasmáticas de IMI, AMI o DOX es preciso conocer las concentraciones de compuesto original y metabolito activo desmetilado (BALDESSARINI, 1980). En el caso de ATC aminas secundarias (NTP,DMI) sería necesaria la determinación conjunta de los niveles plasmáticos tanto de compuesto original como de sus metabolitos

hidroxilados biológicamente activos. YOUNG y cols. (1984) describieron un paciente de 68 años con cardiopatía previa que tras recibir NTP presentó un cuadro de insuficiencia coronaria, y, aunque exhibía niveles plasmáticos terapéuticos de NTP, mostraba niveles plasmáticos muy elevados de 10-OH-NTP; estos autores especularon que dicho metabolito podría haber sido el precipitante de la insuficiencia cardíaca.

ÅSBERG y cols. obtuvieron en 1971 cierta evidencia en favor de la existencia de una "ventana terapéutica" para la NTP: niveles plasmáticos inferiores a 50 ng/ml se asociaban regularmente con una pobre respuesta clínica antidepresiva, como cabría esperar, mientras que niveles superiores a 140 ng/ml también se asociaban con escasa respuesta clínica antidepresiva, aún en ausencia de toxicidad aparente. Desde entonces se ha demostrado que más que una auténtica "ventana" existe una "meseta" en la magnitud de los efectos terapéuticos a partir de ciertos niveles plasmáticos (JACKSON, 1982). De lo que no cabe duda es que la toxicidad de estos fármacos aumenta dramáticamente al exceder los niveles terapéuticos (≤ 300 ng/ml), por lo que deben de esperarse efectos tóxicos muy severos, a menudo letales, con niveles plasmáticos de 1 ug/ml (AMSTERDAM y cols., 1980; ÅSBERG, 1976; BALDESSARINI, 1983; COOPER y cols., 1976; GLASSMAN y PEREL, 1978).

La inactivación y eliminación de los ATC tiene lugar

en un periodo de algunos días, oscilando las vidas medias entre las 16 horas (IMI) y las 80 horas (PTP). Es decir, la mayoría de los ATC serían inactivados y excretados en el plazo de una semana tras el cese del tratamiento (SPIKER y BIGGS, 1976). De hecho se han descrito arritmias cardíacas asociadas a ATC transcurridos 10 e incluso más días del episodio de intoxicación aguda con grandes dosis de AMI (RASMUSSEN, 1966; VOHRA y BURROWS, 1974). Los ATC son metabolizados más rápidamente en niños y más lentamente en sujetos de más de 60 años de edad que en adultos jóvenes (NIES y cols., 1977; POPPER, 1985), por lo que la posología habrá de adecuarse con relación a la edad recordando que en ancianos pueden transcurrir 2 semanas hasta alcanzarse niveles plasmáticos estables (MERLE y NICOT, 1985).

La administración continuada de ATC genera tolerancia para la mayoría de sus efectos indeseables (BALDESSARINI, 1980). Sin embargo, los ATC han sido a menudo utilizados de forma continuada durante años en pacientes con depresión severa recurrente sin evidencia de aparición de tolerancia para sus efectos terapéuticos (DAVIS, 1976). Ocasionalmente se ha reportado dependencia psíquica o física a los ATC, habiéndose comunicado la existencia de un leve síndrome de abstinencia (consistente en malestar general, escalofríos, congestión nasal, estornudos y mialgias) tras la supresión abrupta de dosis elevadas de IMI (SHATAN, 1966). Por tanto parece razona-

ble discontinuar gradualmente todo tratamiento con ATC (BALDESSARINI, 1985).

Tras revisar las generalidades de la farmacocinética de los ATC, pasaremos a reseñar brevemente las particularidades más destacadas, en el aspecto farmacocinético, de cada uno de los fármacos ANG objeto de esta Tesis:

La AMOX es absorbida de forma rápida y virtualmente completa tras su administración oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 1-2 horas (COOPER y KELLY, 1979). A nivel hepático la AMOX sufre hidroxilación aromática seguida habitualmente de conjugación de los fenoles resultantes, que son así excretados fundamentalmente por orina y en menor cantidad por heces (GREENBLATT y cols., 1979). En diversas especies animales el principal metabolito de la AMOX es la 7-OH-AMOX, mientras que en el humano tiene mayor importancia la hidroxilación aromática en posición 8. Ambos metabolitos, 7-OH-AMOX y 8-OH-AMOX, son psicoactivos (LYDIARD y GELENBERG, 1981). La vida media de la AMOX es de aproximadamente 8 horas, mientras que la vida media de la 8-OH-AMOX es de alrededor de 30 horas (JUE y cols., 1982), lo que hace necesario valorar AMOX y 8-OH-AMOX conjuntamente. A pesar de que existen marcadas diferencias interindividuales, cabría extrapolar, a título orientativo, unos niveles plasmáticos terapéuticos conjuntos de AMOX y 8-OH-AMOX comprendidos en

el rango entre 200 y 400 ng/ml (BOUTELLE, 1980; JUE y cols., 1982). La 7-OH-AMOX, metabolito secundario en el hombre, presenta una vida media de un potente efecto antagonista dopaminérgico (LYDIARD y GELENBERG, 1981) que podría explicar los efectos secundarios de naturaleza extrapiramidal (CHARALOMPOUS 1972; ROSS y cols., 1983) y los casos de galactorrea yatrógena (GELENBERG y cols., 1979; JAFFE y ZISSOK, 1978) ocasionalmente descubiertos en pacientes tratados con AMOX (COCCARO y SIEVER, 1985).

La LOF es rápida y completamente absorbida tras su administración oral, alcanzándose niveles plasmáticos máximos 1 hora después de su administración (FORSHELL y cols., 1976); la absorción intestinal de la LOF es más rápida que la de otros antidepresivos lo que se ha relacionado con su mayor lipofilia (ERIKSÖO y ROHTE, 1970). Se une en un 99% a proteínas plasmáticas (FORSHELL y cols., 1976) y es rápidamente biotransformada (vida media: 1,6 horas) a nivel hepático a DMI, que a su vez sufre hidroxilación aromática en posición 2, resultando 2-OH-DMI, que puede ser excretada como tal o tras sufrir previamente glucuronoconjugación (CLARK y DEL GIUDICE, 1979). La rápida metabolización de la LOF a DMI hace necesario valorar los niveles plasmáticos de ambos fármacos conjuntamente. La administración oral continuada de LOF produce niveles plasmáticos estables de DMI con escasas variaciones diarias, perfil cinético éste ya demostrado para la DMI por

ALEXANDERSON (1972).

La MAP es absorbida de forma completa, aunque lenta, tras su administración oral, siendo su vida media de aproximadamente 2 días (43 ± 5 h). La administración continuada de MAP lleva a la consecución de niveles plasmáticos estables en el plazo de aproximadamente 1 semana (RIESS y cols., 1972; RIESS y cols., 1975). Una vez absorbida, la MAP se distribuye rápidamente por el organismo, demostrando un volumen de distribución aparente grande (GRÜTER y PÖLDINGER, 1982). Se une en un 90% a proteínas plasmáticas (BRAITHWAITE y cols., 1980; GORDON, 1980; RIESS y cols., 1975), biotransformándose fundamentalmente a nivel hepático, y siendo eliminada en un 66% por riñón y en un 33% por vía biliar; en ambos casos se elimina en forma de metabolitos y tan solo un 2% sin biotransformar. La MAP sufre desmetilación y posterior hidroxilación aromática formándose diversos fenoles que pueden ser excretados bien como glucuronos conjugados, bien como metoxiéteres aromáticos (GRÜTER y PÖLDINGER, 1982). Los niveles plasmáticos terapéuticos de la MAP oscilan entre 18 y 390 ng/ml (FISCHBACH, 1974; GRÜTER y PÖLDINGER, 1982; LUSCOMBE y cols., 1980; MONTGOMERY y cols., 1980).

La MIAN es absorbida de forma completa y relativamente rápida tras su administración oral, alcanzándose niveles plasmáticos máximos transcurridas 2-3 horas (HORWELL, 1985).

Se distribuye amplia y rápidamente por todo el organismo, uniéndose a proteínas plasmáticas en un 90%. A nivel hepático, sufre N-desmetilación e hidroxilación aromática a los correspondientes fenoles, que se excretan por vía urinaria. La vida media de eliminación de la MIAN es de 10-17 horas (HORWELL, 1985), y sus niveles plasmáticos terapéuticos oscilan entre 10-80 ng/ml (COPPEN y KOPERA; 1978; MONTGOMERY y cols., 1978a).

La NOM es absorbida de forma rápida y completa tras su administración oral, alcanzándose niveles plasmáticos máximos al cabo de 1-2 horas. Se une a proteínas plasmáticas solo en un 60% y presenta una vida media relativamente corta (2-4 horas). La NOM se metaboliza a nivel hepático a M_1 , M_2 y M_3 , exhibiendo el metabolito M_1 una potente acción inhibidora de la recaptación de 5HT (BURROWS y cols., 1978a), por lo que sería necesario que las determinaciones de niveles plasmáticos incluyesen NOM y M_1 , lo cual no ha sido realizado de forma sistemática hasta el momento actual. La excreción de la NOM es fundamentalmente urinaria (CHRIST, 1977; VERECZEY y cols., 1975); el 40% de la dosis administrada sin biotransformar, mientras que un 38% se excreta en forma de diferentes catabolitos (HEPTNER y cols., 1978). Los niveles plasmáticos terapéuticos oscilan entre 50-130 ng/ml para NOM total (libre + conjugado) y 7-25 ng/ml para NOM libre (BURROWS y cols., 1978a; DENCKER y cols., 1982).

El TRA es absorbido de forma rápida y prácticamente completa tras su administración oral, alcanzándose niveles plasmáticos máximos al cabo de 1,5 horas (en sujetos en ayunas) y 2,5 horas (en sujetos no en ayunas) (JAUCH y cols., 1976). Se une a proteínas plasmáticas en un 89-95% y su vida media oscila entre 9-12 horas (KOSS y BUSCH, 1980). Aproximadamente el 70% de la dosis administrada se excreta por orina, y el resto por heces, en ambos casos fundamentalmente en forma de metabolitos, siendo escasa la presencia del compuesto original no biotransformado. La ruta metabólica principal del TRA transcurre a nivel hepático, biotransformándose fundamentalmente a ácido oxotriazolopiridinpropiónico y su glucuronoconjugado. Otros metabolitos, entre ellos N-óxidos y compuestos doblemente hidroxilados en el anillo piridina, tendrían mucha menor importancia (KOSS y BUSCH, 1980; YAMATO y cols., 1976). Por lo que respecta a los niveles plasmáticos terapéuticos del TRA, estos pueden ser muy variables (100-1.500 ng/ml), en relación con el amplio rango de dosis que pueden ser utilizadas, 50-600 mg/día (ALLORI y cols., en prensa; PUTZOLU y cols., 1976). Con la administración repetida de 50-75 mg/día los niveles plasmáticos terapéuticos se estabilizan en el plazo de 4 días, manteniéndose prácticamente constantes durante toda la duración del tratamiento, sin observarse fenómenos de acumulación.

La VIL es absorbida de forma prácticamente completa y relativamente rápida tras su administración oral, alcanzándose niveles plasmáticos máximos al cabo de 1,5-2 horas (CASE y DPHIL, 1975; VANDEL y cols., 1982). El fármaco, una vez absorbido, se distribuye ampliamente por los distintos tejidos siendo rápidamente biotransformado en hígado, de modo que solamente 12-15% del total administrado es excretado sin biotransformar (CASE y REEVES, 1975). La excreción es fundamentalmente urinaria, y la vida media del fármaco es relativamente corta (2-5 horas) (ALTAMURA y cols., 1983). Los niveles plasmáticos se encontrarían comprendidos entre 200-600 ng/ml, si bien, dada la corta vida media del fármaco, existen marcadas variaciones en relación con el tiempo transcurrido desde la administración de la última dosis (CASE y DPHIL, 1975).

6. TOXICIDAD Y EFECTOS INDESEABLES DE LOS ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS Y HETEROCICLICOS

6.1. Efectos indeseables de los ATC

La aparición de efectos indeseables en el curso de tratamientos con ATC es un hecho relativamente frecuente (JICK y cols., 1972). La sintomatología más frecuente es aquella relacionada con los efectos antimuscarínicos periféricos y centrales; la potencialmente más peligrosa, la derivada

de los efectos cardiovasculares de estos fármacos.

Los efectos antimuscarínicos periféricos de los ATC son responsables de la aparición de sequedad de boca y sabor amargo persistente, estreñimiento, taquicardia, palpitaciones, visión borrosa (por dificultad de acomodación) y retención urinaria (muy especialmente en varones con hipertrofia prostática) (FULLER y WONG, 1985). Paradójicamente, es frecuente la aparición de hiperhidrosis, cuyo mecanismo se desconoce. Sus efectos antagonistas alfa₁-adrenérgicos producen hipotensión y notable hipotensión ortostática, responsables de la sensación de mareo que estos pacientes padecen. Existen marcadas diferencias interindividuales en el tipo y frecuencia de efectos indeseables, si bien en sujetos de edad avanzada es más frecuente la aparición de estreñimiento, mareos, hipotensión postural, retención urinaria (varones), edemas y temblores musculares. Igualmente, existen diferencias en la incidencia de efectos indeseables antimuscarínicos y antagonistas alfa₁-adrenérgicos dependiendo del ATC utilizado. Así, estos efectos aparecerían con mayor frecuencia tras AMI y con menos frecuencia tras DMI (DAVIS, 1980). Hay que hacer notar que, pese a exhibir los ATC un marcado perfil anticolinérgico, la precipitación de un glaucoma agudo, aunque frecuentemente mencionado como efecto indeseable, es en la práctica inusual. Pero inclusive en pacientes con glaucoma cabría em-

plear ATC (preferentemente DMI) en caso necesario, siempre y cuando la tensión ocular fuese monitorizada, y controlada con pilocarpina local (NOURI y CUENDET, 1971).

Los efectos antimuscarínicos centrales de los ATC (RICHELSON y NELSON, 1984) son responsables de cuadros confusionales e incluso confuso-oníricos tipo delirium, que son aún más frecuentes en pacientes de edad avanzada, apareciendo hasta en un 30% de los pacientes de más de 50 años (DAVIES y cols., 1971). Otros efectos indeseables centrales incluyen la aparición de temblor fino, la disminución del umbral convulsivo (MORSELLI, 1977) y la posibilidad de una inversión de fase, entrando el paciente anteriormente deprimido en una fase hipermaníaca o incluso maníaca franca, siendo el riesgo de inversión mayor en pacientes con historia maníaca previa (BUNNEY y cols., 1972; GOODWIN, 1983).

Entre los efectos secundarios infrecuentes de los ATC cabría citar la aparición de ictericia colostática, agranulocitosis y "rashes" cutáneos. Se trataría de efectos indeseables no dosis-dependientes (al contrario que los hasta aquí reseñados) sino más bien de tipo idiosincrático. También se han reportado como efectos indeseables de los ATC el aumento ponderal (no suficientemente explicado, aunque se ha querido relacionar con un aumento del apetito y la ingesta calórica) y el retraso en la aparición del orgasmo, inclusive la

anorgasmia, en ambos sexos (BALDESSARINI, 1985), así como otros trastornos del funcionalismo sexual (KOWALSKI y cols., 1985).

Ya se comentó anteriormente que el perfil de efectos secundarios de los ATC es en general más acusado en pacientes de edad avanzada (MERLE y NICOT, 1985; NESHKES y JARVIK, 1986) debido a la peculiar distribución, metabolismo y aclaramiento de los fármacos a esta edad, entre otras razones.

Por lo que hace a la posible teratogenicidad de estos fármacos, los datos actuales son conflictivos (GOLDBERG y DIMASCIO, 1978; MORSELLI, 1977), por lo que la terapia electroconvulsiva sigue siendo el tratamiento antidepresivo de elección en mujeres grávidas severamente deprimidas, al aunar eficacia y seguridad.

6.1.1. Efectos indeseables de los ATC sobre el sistema cardiovascular.

Los efectos indeseables cardiovasculares de dosis terapéuticas de ATC aparecen reseñadas en la TABLA 7. La incidencia y gravedad de estos efectos indeseables es muy variable dependiendo del fármaco empleado, niveles plasmáticos del mismo, duración del tratamiento, edad del paciente (mayores incidencias y gravedad a mayor edad, MERLE y NICOT, 1985;

NESHKES y JARVIK, 1986), presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular previa, etc.

ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS. Hasta la fecha, los estudios epidemiológicos encaminados a evaluar la importancia cuantitativa de los efectos cardiovasculares severos de los ATC no han resultado concluyentes. Así, en un estudio preliminar (COULL y cols., 1970a,b), el Aberdeen General Hospitals Group reportaba 6 muertes súbitas entre 53 pacientes cardiópatas tratados con AMI frente a 0 muertes súbitas en el grupo control. En un estudio más extenso que incluía 119 pacientes cardiópatas tratados con AMI durante al menos 40 meses (MOIR y cols., 1972; MOIR y cols., 1973), el mismo grupo reportaba 13 muertes súbitas entre los cardiópatas tratados con AMI, frente a solo 3 muertes súbitas entre los controles. Todos estos hallazgos contrastan con los resultados del Boston Collaborative Drug Surveillance Program (JICK y cols., 1972), en el que no se encontró evidencia de aumento de riesgo de muerte súbita u otras complicaciones cardiovasculares severas en pacientes en tratamiento con ATC (fundamentalmente AMI e IMI). Entre las razones que podrían explicar tales discrepancias en los resultados cabría citar que en el estudio de Boston la dosis media era relativamente baja, así como breve la duración media del tratamiento (1-2 semanas). Por tanto, serían precisos nuevos estudios epidemiológicos para cuantificar exactamente la importancia de las complicaciones cardiovascu-

lares severas del tratamiento con ATC en pacientes deprimidos cardiopatas y en pacientes deprimidos no cardiopatas.

EFFECTOS ELECTROCARDIOGRAFICOS. Los ATC, aún a dosis terapéuticas, producen aumento de la frecuencia cardíaca, prolongación del PR y del QTc, enlentecimiento de la conducción intracardíaca, aplanamiento de la onda T y aparición y supresión tanto de arritmias supraventriculares como ventriculares. FREYSCHUSS y cols. (1970) no encontraron trastornos de la conducción significativos en 40 pacientes deprimidos sin cardiopatía tras la administración de un amplio rango de concentraciones de NTP. Resultados similares fueron publicados por ZIEGLER y cols. (1977). Sin embargo, VOHRA y cols. (1975a) demostraron taquicardia y prolongación de los intervalos PR y QTc en 12 de los 20 pacientes deprimidos sin cardiopatía tratados con NTP; en los 3 pacientes que presentaban un QRS ensanchado la concentración plasmática de NTP era de 313 ng/ml, por encima pues del rango terapéutico. VOHRA y cols. (1975b) demostraron que los trastornos de la conducción intracardíaca distal (prolongación del intervalo H-V) aparecían con niveles plasmáticos de NTP superiores a 200 ng/ml (límite superior del rango terapéutico). BURCKHARDT y cols. (1978) encontraron en 66 pacientes tratados durante 3 semanas con antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos taquicardia, prolongación del PR y aplanamiento de la onda T. Al cabo de

13 meses de tratamiento, sólo la frecuencia cardíaca persistía elevada, mientras que el resto de los parámetros ECG se habían normalizado. KANTOR y cols. (1978) evaluaron los efectos ECG de la IMI en 7 pacientes deprimidos de edad avanzada, 4 de ellos cardiopatas, de los cuales 3 presentaban un bloqueo de rama. La IMI prolongaba la conducción intracardíaca en los 7 pacientes y aumentaba significativamente la frecuencia sinusal y los intervalos PR y QTc, ensanchando el QRS. Esta alta incidencia de alteraciones del ECG posiblemente pudiera explicarse por la avanzada edad (MERLE y NICOT, 1985) la pre-existencia de cardiopatía y los altos niveles plasmáticos de IMI alcanzados (280 ng/ml). En un trabajo previo, KANTOR y cols. (1975) encontraron una clara correlación entre la dosis de IMI y la aparición de un bloqueo A-V Mobitz tipo II 2:1 en un anciano de 74 años de edad: el bloqueo reaparecía al exceder los niveles plasmáticos los 200 ng/ml. GIARDINA y cols. (1979) evaluaron los efectos ECG de la IMI en 44 pacientes deprimidos de los que 16 padecían enfermedad cardiovascular previa (4 BRDHH, 1 BRIHH, 5 hemibloqueo izquierdo anterior). La IMI aumentaban significativamente la frecuencia cardíaca y las duraciones de los intervalos PR y QTc y el complejo QRS. RASKIND y cols. (1982), en 12 pacientes (edad media 56 años) con isquemia coronaria estabilizada tratados con IMI, no detectaron trastornos del ritmo alguno (fuera de un efecto antiarrítmico), ni tampoco trastornos de la con-

ducción que alcanzasen significación clínica (si trastornos subclínicos). VEITH y cols. (1982) estudiaron 24 pacientes deprimidos cardiopatas que fueron tratados de forma aleatorizada con IMI, DOX o placebo, sin que en ninguno de ellos se detectase trastornos del ritmo cardíaco.

Hasta la fecha no se han realizado estudios comparativos de los efectos cardiovasculares de los ATC que permitan establecer la cardiotoxicidad relativa de cada uno de estos fármacos. VOHRA y cols. (1975a) encontraron un ensanchamiento del QRS en 3 de 20 pacientes que recibían NTP, pero no en los 8 pacientes que recibían DOX. Ahora bien, los 3 pacientes con QRS ensanchado exhibían niveles plasmáticos tóxicos de NTP (313 ng/ml), mientras que los niveles plasmáticos de DOX no fueron evaluados. BURROWS y cols. (1977) compararon NTP (150 mg/día) con DOX (150 mg/día) en 17 pacientes, encontrando que solo la NTP inducía un ensanchamiento significativo del QRS. Sin embargo, los niveles plasmáticos medios eran de 196 ng/ml para la NTP y de 52 ng/ml para la DOX.

Las diversas acciones cardiovasculares de los ATC, y muy especialmente sus propiedades "quinidine-like" (que serían ya manifiestas para dosis terapéuticas aún en individuos sanos) hacen previsible la aparición de importantes trastornos de la conducción intracardíaca y del ritmo (supraventriculares y ventriculares) e incluso la aparición de muerte

súbita (ALEXANDER y NINO, 1969; COULL y cols., 1970a,b; FOWLER y cols., 1976; HEIMAN, 1977; KANTOR y cols., 1975; KRISTIANSEN 1961; MAGORIEN y cols., 1979; MOIR y cols., 1970,1972; MOORE-HEAD y KNOX, 1965; RAMANATHAN y DAVISON, 1975; SCOLLINS y cols., 1972; SIOMAN, 1960; SMITH y RUSBATCH, 1967; WILLIAMS y SHERTER, 1971). De particular interés es el estudio de MAGORIEN y cols. (1979) en una paciente de 51 años, tratada con ferfenazina y PTP, que presentó un episodio de fibrilación ventricular. Tras la resucitación el estudio electrofisiológico demostró que la PTP facilitaba la inducción de taquicardia ventricular.

EFFECTOS ANTIARRITMICOS. Como cabía esperar para fármacos con propiedades estabilizadoras de membrana (grupo I de fármacos antiarrítmicos, VAUGHAN-WILLIAMS, 1970), diversos estudios han demostrado que los ATC exhiben acciones antiarrítmicas aún a dosis terapéuticas. En efecto, junto a la capacidad de inducir arritmias por reentrada, los ATC exhiben propiedades antiarrítmicas por convertir zonas de bloqueo unidireccional en áreas de bloqueo bidireccional. En 1977 BIGGER y cols. comunicaron que en 2 pacientes la IMI (150 y 250 ng/ml) inducía un aumento de las duraciones de PR, QRS y QTc, a la vez que reducía la frecuencia de extrasístoles auriculares y ventriculares. En 16 pacientes estudiados ulteriormente, estos autores (GIARDINA y cols., 1979; KANTOR y cols., 1978) demostraron que la IMI suprimía los extrasístoles

ventriculares. Estas propiedades antiarrítmicas de la IMI han sido posteriormente comprobadas por RASKIND y cols. (1982) y VEITH y cols. (1982). Diversos trabajos (GARCIA DE JALON y cols., 1975; TAMARGO y cols., 1981; WILKERSON, 1978) han explorado la capacidad antiarrítmica de los ATC en animales de laboratorio. Así, por ejemplo, WILKERSON demostró la capacidad de dosis bajas de diversos ATC de suprimir las arritmias ventriculares inducidas por ouabaina. Gran número de estudios electrofisiológicos (BRENNAN, 1980; GARCIA DE JALON y cols., 1978; MANZANARES y TAMARGO, 1983; TAMARGO y cols., 1979, 1981; RAWLING y FOZZARD, 1979; RODRIGUEZ y TAMARGO, 1980; WELD y cols., 1978; WELD y BIGGER, 1980) han demostrado las propiedades "quinidine-like" de los ATC, que explicarían sus efectos pro- y antiarrítmicos.

EFFECTOS HEMODINAMICOS. JEFFERSON (1975) demostró que dosis pequeñas de ATC aumentaban la presión sanguínea, contractilidad cardíaca y flujo coronario en animales, mientras que dosis más elevadas ocasionaban una disminución de estos parámetros. En el hombre, los ATC a dosis terapéuticas producen hipotensión ortostática y depresión directa de la contractilidad congestiva (HAYES y cols., 1977; JEFFERSON, 1974). MULLER y cols. (1960) comunicaron los efectos de la IMI sobre la presión arterial en 82 pacientes tratados durante 30 días (100 mg/día). La IMI producía hipotensión en un 37% de los 41 pacientes jóvenes (40 años) y sin cardiopatía

y en un 78% de los 41 pacientes de más de 70 años y con cardiopatía previa. En este último grupo 10 pacientes presentaron hipotensión postural severa y 2 de ellos sufrieron infarto agudo de miocardio que se atribuyó a la hipotensión producida. GLASSMAN y cols. (1979) evaluaron los efectos de la IMI sobre la presión arterial: en un estudio prospectivo administraron IMI a 44 pacientes deprimidos (edad media 59 años) hasta alcanzar niveles plasmáticos estables > 200 ng/ml. De ellos, 25 pacientes no padecían cardiopatía previa, 5 padecían hipertensión arterial y los restantes 14 padecían diversas cardiopatías. La IMI producía una respuesta hipotensora que no parecía correlacionarse con la edad del paciente, la preexistencia de cardiopatía o los niveles plasmáticos. En un estudio retrospectivo, GLASSMAN y cols. (1979) encontraron hipotensión ortostática en un 20% de los 148 pacientes tratados con IMI (220 mg/día) lo suficientemente severa como para motivar la suspensión del tratamiento. Aunque existen estudios (BURCKHARDT y cols., 1978; FREYSCHUSS y cols., 1970) en los que no se incluye a la hipotensión ortostática como un efecto indeseable frecuente, sin embargo, la mayoría de los estudios revelan la aparición de hipotensión postural tras la administración de ATC, que a veces es lo suficientemente severa como para ser sintomática, y rara vez tan importante como para precipitar infarto agudo de miocardio, disrritmias y muerte súbita. Los pacientes de edad avanzada y, sobre todo, aquellos con

enfermedad cerebrovascular o coronaria previas, presentarían un mayor riesgo de hipotensión ortostática complicada, y por tanto deberían ser estrechamente monitorizados (MARSHALL y FORKER, 1982; MERLE y NICOT, 1985). Hasta la fecha no existen estudios comparativos entre los diversos ATC en lo referente al grado de hipotensión ortostática que inducen. Sin embargo, y teniendo en cuenta que ésta se halla en relación con el efecto antagonista alfa₁-adrenérgico de estos fármacos, cabe esperar que la mayor potencia hipotensora postural relativa corresponda a AMI, y a DMI la menor.

Diversos estudios (BURCKHARDT y cols., 1978; BURGESS y cols., 1979; KOPERA y cols., 1980; RAEDER y cols., 1978; TAYLOR y BRAITHWAITE, 1978) han demostrado una depresión de la contractilidad miocárdica en sujetos deprimidos sin cardiopatía tratados con dosis terapéuticas de ATC. Así, por ejemplo, TAYLOR y BRAITHWAITE (1978) hallaron una correlación significativa tanto entre la prolongación de la duración del periodo de preeyección (PEP) como el aumento del cociente fase de preeyección/tiempo de eyección ventricular izquierdo (PEP/LVET) y los niveles plasmáticos de NTP, lo que indicaba que la NTP producía una depresión de la contractilidad incluso a dosis terapéuticas. BURCKHARDT y cols. (1978), BURGESS y cols. (1979) y RAEDER y cols., (1978) encontraron un marcado aumento de PEP y PEP/LVET en pacientes tratados con tricíclicos y tetracíclicos, que desaparecía al discontinuar el trata-

miento. Dado que desconocemos la potencia inotrópica negativa relativa de los distintos ATC en el hombre, parecería acertado vigilar la posible aparición de signos de insuficiencia cardíaca en sujetos tratados con cualquier ATC, particularmente en el caso de pacientes de edad avanzada y cardiópatas (ALEXANDER y NINO, 1969; MERLE y NICOT, 1985; MULLER y cols., 1960; RAISFELD, 1972; YOUNG y cols., 1984). Sin embargo, hay que hacer notar que estudios recientes de la función ventricular han puesto en duda los efectos inotrópicos negativos descritos en los trabajos comentados con anterioridad, no hallando sino una mínima repercusión hemodinámica de dosis terapéuticas de ATC en pacientes cardiópatas (GIARDINA, 1982; GLASSMAN y BIGGER, 1981; GLASSMAN y cols., 1983; VEITH y cols., 1982). Ello plantea si los casos de insuficiencia cardíaca congestiva inducidos por ATC bien pudieran corresponder a pacientes con cardiopatía latente o manifiesta, actuando el fármaco como desencadenante más que como causa y/o a pacientes que presentan niveles plasmáticos anormalmente elevados.

6.2. Efectos indeseables de los ANG

Como ya apuntábamos anteriormente, las supuestas diferencias de toxicidad entre ATC y ANG no están en modo alguno demostradas, y no es improbable que el transcurso de los años (recuérdese que algunos ANG son de muy reciente comer

cialización) modifique sustancialmente nuestras ideas sobre la toxicidad y efectos indeseables de los ANG.

Hoy por hoy cabe considerar que los ANG objeto de esta Tesis, por su acción anticolinérgica, pueden inducir efectos indeseables superponibles a los de los ATC, si bien existirían diferencias cuantitativas, sobre todo para determinados ANG. Así, MIAN, NOM, TRA y VIL presentarían un perfil anticolinérgico más suave que el de los ATC (COCCARO y SIEVER, 1985; HORWELL, 1985), mientras que las diferencias serían menores para AMOX, LOF y MAP (COCCARO y SIEVER, 1985; HORWEL, 1985). Sin embargo, efectos indeseables anticolinérgicos periféricos han sido ya comunicados con cada uno de estos ANG: AMOX (JUE y cols., 1982; SMITH y AYD, 1981), LOF (OBERMAIR y WEGENER, 1978), MAP (GRÜTER y PÖLDINGER, 1982), MIAN (KOPERA, 1978; PICHOT y cols., 1978), NOM (DENCKER y cols., 1982), TRA (AGNOLI y cols., 1983; BAN, 1975) y VIL (PÖLDINGER, 1982; SAMAT y cols., 1980). Debido a esta menor potencia antagonista muscarínica de algunos ANG con respecto a los ATC (RICHELSON y NELSON, 1984), también cabría esperar para aquellos una menor incidencia de cuadros confuso-oníricos, dependientes de un mecanismo anticolinérgico central. También se ha sugerido que los ANG presentarían una menor incidencia de hiperhidrosis, temblor, etc. Ahora bien, cabe que algunos de estos fármacos presenten toxicidad que solo raramente se

observa con los ATC, cual puede ser el caso de la aparición de hemólisis autoinmune (en ocasiones fatal) para NOM (COCCARO y SIEVER, 1985), priapismo, en ocasiones causa de impotencia para TRA (COCCARO y SIEVER, 1985), náuseas y vómitos para VIL (HORNELL, 1985) y reacciones extrapiramidales para AMOX (CHARALOMPOUS, 1972; COCCARO y SIEVER, 1985; COHEN y cols., 1982; GAMMON y HANSEN, 1984; LAPIERRE y ANDERSON, 1983; LESSER 1983; LYDIARD y GELENBERG, 1981; RICHELSON y NELSON, 1984; SUNDERLAND y cols., 1983; THORNTON y STAHL, 1984; WELLER y McKELLY, 1983). La metabolización de la AMOX a 7-OH-AMOX, que exhibe un potente efecto antidopaminérgico (LYDIARD y GELENBERG, 1981), podría explicar los efectos indeseables extrapiramidales y los casos de galactorrea yatrógena (GELENBERG y cols., 1979; JAFFE y ZISOOK, 1978). Por otro lado, RICHELSON y NELSON (1984) han demostrado que la AMOX presenta la máxima afinidad por los receptores D_2 cerebrales humanos de entre los diversos ATC y ANG por ellos estudiados.

6.2.1. Efectos indeseables de los ANG sobre el sistema cardiovascular.

Ya comentamos previamente como la presunta ausencia de cardiotoxicidad de los ANG era uno de sus principales atractivos, aunque esta dista de haber sido demostrada.

Así, en la actualidad, una revisión cuidadosa de

la literatura sugiere que la AMOX exhibe efectos cardiovasculares similares a los de los ATC (COCCARO y SIEVER, 1985). En 21 ensayos controlados que totalizaban más de 1.000 pacientes deprimidos sin cardiopatía previa, sólo 3 pacientes tratados con dosis terapéuticas de AMOX (300-600 mg) presentaban cambios ECG, fundamentalmente del segmento ST y onda T. Pero solo 3 pacientes tratados con dosis terapéuticas de AMI (hasta 300 mg/día) y 2 pacientes tratados con dosis terapéuticas de IMI (hasta 300 mg/día) experimentaron cambios ECG similares, por lo que la baja incidencia de cambios ECG no sería privativa de la AMOX (BURROWS y cols., 1980). Posteriormente SMITH y AYD (1981) comunicaron un paciente que desarrolló un bloqueo A-V de primer grado tras 3 semanas de tratamiento con una dosis de AMOX relativamente baja, sin que el paciente fuese de nuevo tratado con AMOX tras desaparecer el bloqueo. JUE y cols. (1982) demostraron aparición de hipotensión ortostática en pacientes tratados con AMOX, AMI o IMI. ZAVODNICK (1981) comunicó un flutter auricular asociado a AMOX en un cardiópata en el que, si bien no quedaba probada una relación causa-efecto clara, no cabía descartar un papel precipitante del fármaco que nos ocupa. ORTIZ y JOSEF (1983) han descrito 1 caso de extrasístoles auriculares asociado a tratamiento con AMOX. Así pues, las afirmaciones de la ausencia de cardiotoxicidad importante de la AMOX vertidas en algunas de las primeras revisiones de conjunto (JUE y cols., 1982;

LYDIARD y GELENBERG, 1981) deben ser hoy vistas con cautela.

También para la LOF se ha reivindicado una cardiotoxicidad menor que la de los ATC (OBERMAIR y WEGENER, 1978), avalada por los resultados obtenidos en la rata en estudios comparativos con ATC, MAP y MIAN (STALHANDSKE, datos no publicados; SJÖGREN, 1979) y un trabajo (STERN y cols., 1985) que comparaba favorablemente el perfil cardiovascular de LOF con respecto a AMI en 5 voluntarios sanos. Sin embargo, el uso clínico de la LOF ha sido limitado, en particular en pacientes con cardiopatía previa; este hecho, unido a que la LOF se biotransforma rápidamente a DMI, un ATC cuya cardiotoxicidad es bien conocida, hacen pensar que la cardiotoxicidad de la LOF podría no ser tan escasa como se presume.

Para la MAP ya han sido comunicados trastornos de la conducción a dosis terapéuticas (EDWARDS y GOLDIE, 1983; GHOSH, 1981). Más aún, los efectos antiarrítmicos de la MAP, ampliamente documentados (GRÜTER, 1972; MIELKE y cols., 1979; RAEDER y cols., 1979), aproximarían más que alejarían a este fármaco al perfil cardiovascular de los ATC. Sin embargo, algunas revisiones (GRÜTER y PÖLDINGER, 1982) sugieren que la MAP tendría un perfil de efectos indeseables cardiovasculares menos marcado que el de los ATC. Así, BURCKHARDT y cols. (1978) consideraban que la MAP sólo induciría trastornos de la conducción en pacientes con intoxicaciones masivas, cardio-

patía previa o edad avanzada. BRORSON y WENNERBLUM (1982), en un estudio electrofisiológico en voluntarios sanos hallaban que la MAP i.v. inducía modificaciones en la conducción cardíaca cuantitativamente menores que la IMI, aunque no desdeñables. También se ha documentado la aparición de hipotensión ortostática con dosis terapéuticas de MAP (EDWARDS y GOLDIE, 1983), aún cuando no halla acuerdo entre los distintos autores (GRÜTER y PÖLDINGER; 1982) a la hora de valorar la incidencia real de este efecto indeseable. Por tanto, cabría considerar a la MAP como un ANG cuyo perfil cardiovascular exhibiría más similitudes que diferencias con el de los ATC (COCCARO y SIEVER, 1985). La MAP ha sido particularmente estudiada en pacientes con cardiopatía isquémica. HESSEL y cols. (1979), en 20 pacientes con insuficiencia coronaria severa, encontraron que la MAP era bien tolerada, salvo 1 paciente que desarrolló hipotensión postural sintomática. SELVINI y cols. (1976) administraron MAP (25 mg/12 horas) a 63 pacientes con infarto agudo de miocardio, no observándose repercusiones clínicas ni electrocardiográficas del fármaco en ninguno de los casos. Ahora bien, las conclusiones de estos estudios son difíciles de evaluar, ya que al estar formalmente contraindicados los ATC en pacientes con infarto agudo, no sabemos con certeza si algún ATC también es bien tolerado en esta situación. De hecho RASKIND y cols. (1982) utilizaron IMI a dosis terapéuticas en 12 pacientes con angina estable y solo en 1 paciente

hubo de discontinuarse el fármaco por desarrollar hipotensión ortostática. Podría pues pensarse que se haya sobreestimado el riesgo de la utilización de dosis moderadas de ATC en pacientes con cardiopatía isquémica.

La MIAN sí mostraría un perfil cardiovascular más favorable que el de los ATC (HORWELL, 1985). De hecho, diversos autores (COPPEN y KOPERA, 1978; KOPERA, 1978; PICHOT y cols., 1978; SONGAR, 1978) han señalado la ausencia de hipotensión ortostática en pacientes tratados con MIAN, un hallazgo compatible con su actividad antagonista preferentemente alfa₂-adrenérgica (FULLER y WONG, 1985; SVENSSEN, 1984). También parece haber acuerdo (CONTI y cols., 1978; COPPEN y KOPERA, 1978; JASKARI y cols., 1977; KOPERA, 1978; PICHOT y cols., 1978) en la menor potencia antagonista muscarínica del fármaco, lo que explica la menor incidencia de taquicardia sinusal. Tampoco se han descrito trastornos de la conducción cardíaca ni arritmias en pacientes que reciben dosis terapéuticas del fármaco (COPPEN y KOPERA, 1978; CROME y NEWMAN, 1977; DRYKONIN GEN y cols., 1978; JANSEN y cols., 1977; KOPERA y SCHENK, 1977). La MIAN ha sido empleada a dosis terapéuticas relativamente bajas en un pequeño grupo de pacientes cardiopatas sin que fuese detectada la aparición de efectos indeseables cardiovasculares (COPPEN y KOPERA, 1978). Igualmente, en perros conscientes, el efecto inotrópico negativo de la MIAN es menor que el de la IMI (DELFT y cols., 1975). MONTGOMERY y cols.

(1978b) estudiaron 14 pacientes que recibían dosis terapéuticas de MIAN sin demostrar que el fármaco deprimiese la contractilidad, lo que sí sucedía con la IMI. En suma, la menor incidencia de efectos indeseables cardiovasculares de la MIAN sería compatible con su menor potencia para bloquear los receptores muscarínicos y α_1 -adrenérgicos y su escasa capacidad para inhibir la recaptación de NE; sin embargo, no existe evidencia de que presente menores propiedades "quinidine-like" que los ATC, por lo que sería todavía prematuro pronunciarse de modo categórico sobre su potencial cardiotóxico.

La NOM también exhibiría un perfil cardiovascular más favorable que el de los ATC (COCCARO y SIEVER, 1985; HORWELL, 1985). LINDNER (datos no publicados) demostró que en el cobaya la depresión de la frecuencia cardíaca y el alargamiento de PQ y QRS eran significativamente menores con NOM que con AMI o IMI. GARATTINI (datos no publicados), investigando para el laboratorio fabricante los efectos cardíacos de NOM, DMI y PTP en la rata, demostró que la NOM era menos cardiodepresora que DMI o PTP. En el corazón aislado de cobaya, HOFFMANN (1973) demostró que el efecto inotrope negativo de NOM era significativamente menor que el inducido por IMI o AMI, mientras que BIAMINO y cols. (1975) no encontraron, en músculos papilares de gato, que la NOM ejerciese el efecto inotrope negativo característico de los ATC. BURROWS y cols.

(1978b) estudiaron algunos de los efectos electrofisiológicos de la NOM en aurículas izquierdas aisladas de cobaya. La NOM, 240, 1.200 y 2.400 ng/ml, no modificaba significativamente la Vmax, y solamente a 2.400 ng/ml prolongaba significativamente la DPA₅₀. Estos resultados indicaban que la NOM exhibía propiedades "quinidine-like" cuantitativamente menores que los ATC, pero el trabajo adolece de ciertos defectos metodológicos que podrían cuestionar la validez de tales resultados. Además, en todos los trabajos anteriormente citados solo se evaluaron los efectos cardiovasculares de la administración aguda de NOM, pero no se estudió la administración crónica, circunstancia esta particularmente importante en un compuesto de rápida metabolización en catabolitos en algún caso activos. Por tanto, los resultados comentados anteriormente son difícilmente extrapolables a lo que sucede tras administración crónica de NOM en clínica humana. BURROWS y cols. (1978a) demostraron que la NOM (100-200 mg/día) no modificaba significativamente la conducción intraventricular (H-V), lo que se interpretó como evidencia de la falta de cardiotoxicidad de la NOM. Sin embargo, VOHRA y cols. (1975b) demostraron que, si bien los trastornos de la conducción intraventricular eran frecuentes para niveles plasmáticos de NTP superiores a 200 ng/ml, estos eran muy infrecuentes a niveles inferiores. BETHGE y cols. (1982) no encontraron aumento de la incidencia de arritmias cardíacas (salvo taquicardia sinusal) en 40 pacientes

deprimidos sin cardiopatía previa tratados durante 3 meses con NOM (20) o con MAP (20), pero es dudoso que en una muestra tan pequeña se hubiesen detectado alteraciones severas en tratamientos equivalentes con ATC. Así pues, la evidencia actual no permite afirmar tajantemente que la NOM esté desprovista de cardiotoxicidad potencial. Su capacidad para inhibir la recaptación de NA y DA, junto a su acción agonista dopaminérgica, podría atenuar su potencial capacidad depresora de la contractilidad miocárdica, así como contrarrestar parcialmente su efecto antagonista alfa₁-adrenérgico (y por tanto la hipotensión ortostática dependiente de este). Y su menor potencia antimuscarínica conllevaría una menor incidencia de taquicardia sinusal, pero no disponemos de datos suficientes acerca de su potencia "quinidine-like", toda vez que los estudios de BURROWS y cols. (1978b) precisarían ser corroborados.

El TRA se presume presentaría una mínima incidencia de efectos indeseables cardiovasculares (COCCARO y SIEVER, 1985; HORWELL, 1985). La escasa potencia antimuscarínica periférica y central del TRA parece probada (COCCARO y SIEVER, 1985; GERSHON y NEWTON, 1980; RICHELSON y NELSON, 1984; RISCH y JANOWSKY, 1981), lo que explicaría la baja incidencia de taquicardia sinusal o la leve bradicardia encontrada en animales (GOMOLL y BYRNE, 1981) y en humanos (HIMMELHOCH, 1981). La incidencia y la severidad de la hipotensión postural induci

da por TRA también serían menores que con los ATC (HAYES y cols., 1977). También se ha demostrado, en un estudio para el laboratorio fabricante (GOMOLL, 1978, datos no publicados) la ausencia de efectos inotropos negativos del TRA frente a la IMI en perros anestesiados. Diversos estudios en animales (LAROCHELLE y cols., 1979; GOMOLL y BYRNE, 1981) y en humanos (BRANCONNIER y COLE, 1981; BURGESS y cols., 1982; HAYES y cols., 1983), han demostrado que a dosis terapéuticas el TRA no alteraba la conducción intracardiaca ni inducía arritmias. Sin embargo, IRWIN y SPAR (1983) comunicaron un bloqueo A-V de primer grado en un paciente que recibía dosis terapéuticas de TRA, pero también digoxina. Y RAUSCH y cols. (1984) comunicaron la aparición de un bloqueo A-V completo con ritmo idioventricular tras la administración de una sola dosis de 50 mg de TRA en un paciente geriátrico cardiópata, que reversionó a ritmo sinusal tras marcapasear al paciente durante 24 horas. Finalmente, JANOWSKI y cols. (1983) sugirieron que el TRA aumentaba la irritabilidad ventricular al observar el agravamiento posiblemente inducido por dosis terapéuticas de TRA de dos casos de ectopia ventricular en pacientes con prolapso mitral. Así pues, parece prematuro considerar al TRA totalmente desprovisto de cardiotoxicidad potencial, hasta tanto una mayor experiencia clínica aporte evidencias suficientes en uno u otro sentido.

La VIL mostraría un perfil de efectos indeseables cardiovasculares más favorables que el de los ATC (BAN y cols. 1980; BLACKWELL, 1982; PINDER y cols., 1977; SEBJANIC y GROMBEIN, 1982). En la revisión de la literatura realizada por nosotros, no hemos encontrado ningún caso de trastorno de la conducción intracardiaca ni arritmia severa, si bien la VIL induce con frecuencia leve taquicardia (más bien relacionada con su efecto "quinidine-like" que con su débil acción antimuscarínica) y, en algun caso, leve hipotensión ortostática. Sin embargo, tampoco hemos encontrado estudios electrofisiológicos en los que se haya evaluado el efecto de la VIL sobre la conducción intracardiaca. Así pues, el conjunto de la evidencia acumulada hablaría en favor de un perfil cardiovascular de la VIL más favorable que el de los ATC, pero dicha evidencia sería todavía insuficiente para formular pronunciamientos categóricos.

6.3. Intoxicaciones agudas por ATC

En los países occidentales, la incidencia de intoxicaciones agudas por ATC, así como su elevada morbilidad/mortalidad, siguen siendo inaceptablemente altas (KULIG, 1986; VELVART y cols., 1986). Dos son los grupos de población fundamentalmente afectados: a) el grupo pediátrico, en el que generalmente la intoxicación es accidental, y cuya incidencia

ha disminuido dramáticamente en algunos países tras la obligatoriedad de que todos los ATC sean comercializados en envases de difícil apertura por niños (BROWN y cols., 1973), y b) el grupo de pacientes depresivos, en el que generalmente se trata de intoxicaciones intencionadas con fines suicidas. En general, existe una buena correlación entre la dosis total de ATC y la toxicidad resultante; con dosis de 10-20 mg/Kg aparece toxicidad moderada a severa, mientras que 30-40 mg/Kg son a menudo letales (JACKSON, 1982). Sin embargo, aunque una dosis de 500-750 mg resultó fatal en un adulto (DREISBACH, 1980), algunos niños han sobrevivido tras ingerir más de 150 mg/Kg (BROWN y cols., 1973). VELVART y cols. (1986) sugieren las dosis que debieran ser consideradas como tóxicas para cada compuesto.

Recordaremos aquí, sucintamente, la clínica, a menudo polimorfa, de las intoxicaciones agudas por ATC. Tras una breve fase de excitación e inquietud psicomotriz, a veces con mioclonias, convulsiones tónico-clónicas o distonía, sigue rápidamente el desarrollo de coma, a menudo con depresión respiratoria, hipoxia, depresión de los reflejos osteotendinosos, hipotermia e hipotensión, siendo muy evidentes los síntomas y signos anticolinérgicos (midriasis, piel seca y enrojecida, mucosas secas, disminución de los ruidos intestinales, retención urinaria y taquicardia sinusal u otras disrritmias).

En los casos de evolución favorable, la fase comatosa desaparece gradualmente, en el curso de 1 a 3 días, siendo seguida habitualmente por una fase de excitación y "delirium", con clínica anticolinérgica muy prominente, que finalmente da paso, de modo paulatino, a la normalidad (BALDESSARINI, 1985). El cuadro neurológico presente en las intoxicaciones agudas por ATC es variable, dependiendo de la presencia o ausencia de otros fármacos psicotropos y del balance entre los efectos antimuscarínicos centrales (confusión e incluso "delirium") y los efectos depresores del sistema nervioso central de los ATC. Además, dichos fármacos disminuyen el umbral convulsivo, por lo que pueden aparecer crisis convulsivas, generalmente no prolongadas, siendo raro el "status epilepticus". En pacientes no hipóxicos las mioclonias y los movimientos súbitos de tipo atetoide ("seudoconvulsiones extrapiramidales") anteriormente citados son mucho más frecuentes que las verdaderas convulsiones.

6.3.1. Trastornos cardiovasculares en las intoxicaciones agudas por ATC.

Las intoxicaciones agudas por ATC pueden cursar con toda una serie de alteraciones cardiovasculares que aparecen reseñadas en la TABLA 8. El orden de aparición según progresa la gravedad de la intoxicación sería: taquicardia

sinusal, prolongación del PR, QRS y QTc, bloqueo de rama del haz de His (generalmente BRDHH), disrritmias, hipotensión y paro cardíaco (BENOWITZ y cols., 1979). Las arritmias comunicadas en las intoxicaciones agudas por ATC son muy variadas, incluyendo taquicardias sinusal, auricular y de la unión A-V, flutter y fibrilación ventriculares, extrasístoles auriculares y ventriculares, ritmo idioventricular, taquicardia y fibrilación ventriculares, asistolia y diversos grados de bloqueos A-V y de la conducción intraventricular (BARNES y cols., 1968; BIGGS y cols., 1977; CILES, 1963; FOURON y CHICOINE; 1981; FREEMAN y cols., 1969; GOEL y SHANKS, 1974; HARTHORNE y cols., 1963; MARSHALL y FORKER, 1980; SEDAL y cols., 1972; SERAFIMOVSKI y cols., 1975; SOUTHALL y KILPATRICK, 1974; THORSTRAND, 1976; TOBIS y DAS, 1976; WILLIAMS y SHERTER, 1971; WRIGHT, 1976). Las arritmias graves, junto a la hipotensión y a la insuficiencia cardíaca congestiva (JEFFERSON, 1975; SUEBLINGVONG y WILSON, 1969) serían las principales causas de ese 7-10% de letalidad global observado en las intoxicaciones por ATC (GAULTIER y cols., 1965; SERAFIMOVSKY y cols., 1975). Como ya comentamos con anterioridad, la hipotensión (BIGGS y cols., 1977; CROME y NEWMAN, 1979b; PETIT y cols., 1977; SPIKER y cols., 1975; STARKEY y LAWSON, 1980; THORSTRAND, 1976) sería consecuencia del efecto bloqueante alfa₁-adrenérgico así como de una depresión directa de la contractilidad miocárdica inducida por estos fármacos.

Las arritmias anteriormente mencionadas estarían en relación con las propiedades estabilizadoras de membrana ("quinidine-like") de los ATC, que conducirían a la aparición de trastornos de la conducción y taquiarritmias por reentrada. VOHRA y cols. (1975b) estudiaron 14 pacientes intoxicados que mostraban un complejo QRS ensanchado y prolongación del intervalo H-V. Los 6 pacientes intoxicados por DOX exhibían duraciones del complejo QRS e intervalo H-V comprendidas en el rango de la normalidad, pero cuando fueron reevaluados 1 semana después se observaba una disminución significativa de ambos parámetros; 7 de los 8 pacientes intoxicados con otros ATC (3 con NTP, 3 con AMI y 1 con IMI) exhibían una marcada prolongación del intervalo H-V en el momento de su admisión, observándose una disminución significativa de dicho parámetro al ser reevaluados 1 semana después. No se determinaron niveles plasmáticos de los fármacos, por lo que no es posible establecer comparaciones entre ellos.

THORSTRAND (1976) y SPIKER y cols. (1975) demostraron la normalización del QRS a medida que los niveles plasmáticos del fármaco disminuían, encontrando una correlación significativa entre niveles plasmáticos de ATC y anchura del complejo QRS. Tanto en estos estudios como en el de PETIT y cols. (1977), todos los pacientes con niveles plasmáticos de ATC superiores a 1.000 ng/ml exhibían complejos QRS de más de

100 msg de duración. Más aún (BIGGS y cols., 1977; PETIT y cols., 1977), los pacientes que presentaban niveles superiores a 1.000 ng/ml exhibían con mayor frecuencia también convulsiones, paro cardíaco, muerte súbita, insuficiencia respiratoria y arritmias. Sin embargo, existen excepciones a esta regla. En efecto, MARSHALL (1980) comunicó una intoxicación aguda por ATC con niveles plasmáticos de 1.765 ng/ml y QRS de duración normal. Más aún, MARSHALL y FORKER (1980) revisaron 28 intoxicaciones agudas por ATC, encontrando tan solo 2 casos de taquicardia supraventricular, ambas sin compromiso hemodinámico, pese a que en el 44% de los pacientes el QRS era > 100 mseg. Estos resultados indican que un QRS > 100 mseg, pese a ser un índice pronóstico negativo, no sería un signo tan grave como otros autores han sugerido.

SERAFIMOVSKY y cols. (1975) revisaron 6-8 intoxicaciones agudas por ATC; la mortalidad global era del 7%, y el 12% de los pacientes sufrieron parada cardíaca y fibrilación ventricular en las primeras 24 horas. De los pacientes que sufrieron parada cardíaca, 2 de ellos habían ingerido teóricamente tan solo 200 y 400 mg de IMI, respectivamente, cantidades consideradas habitualmente como "seguras". Excepción hecha de la taquicardia sinusal, apenas se detectaron arritmias en los pacientes de esta serie que no presentaron paro cardíaco (1 paciente con taquicardia de la unión y 2 con extrasístoles auriculares y ventriculares). THORSTRAND

(1976) revisó retrospectivamente 153 intoxicaciones agudas consecutivas por ATC en las que el 73% de los pacientes exhibía a su admisión un complejo QRS \geq 100 mseg, que en algunos casos tardó hasta 1 semana en normalizarse. Un 3% de los pacientes sufrieron parada cardiorrespiratoria y posteriormente fallecieron; exhibían una duración promedio del QRS de 190 mseg a su admisión. Los restantes pacientes solo presentaban en el ECG una taquicardia sinusal.

BENOWITZ y cols. (1979) y JACKSON (1982) han sugerido que en la mayoría de los casos la evaluación clínica durante las 12-24 primeras horas sería predictiva del curso ulterior, aún cuando en la literatura se encuentren casos aislados de muerte súbita a los 4-6 días de la ingesta del fármaco, cuando estos pacientes se consideraban ya fuera de peligro (FOURON y CHICOINE, 1971; FREEMAN y cols., 1969; SEDAL y cols. 1972). Estas complicaciones tardías estarían quizás en relación con la persistencia de niveles plasmáticos elevados de ATC debido a su absorción continuada en tracto intestinal.

6.4. Intoxicaciones agudas por ANG

En lo que respecta a las intoxicaciones agudas por los ANG objeto de esta Tesis, cabría parafrasear cuanto comentábamos previamente acerca de las intoxicaciones agudas por

ATC, tal vez con diferencias de orden cuantitativo y también siendo posible que en intoxicaciones agudas por determinados ANG aparezcan trastornos inusuales en las sobredosis por ATC.

Los casos de intoxicación aguda por AMOX comunicados en la literatura son poco numerosos. El laboratorio fabricante (MONOGRAFIA DEMOLOX) comunica 2 casos, ambos en mujeres. La primera de ellas ingirió 1.000 mg de AMOX y sufrió un episodio convulsivo recobrándose sin secuela alguna; la segunda ingirió 2.700 mg de AMOX, 325 mg de IMI y 210 mg de flurazepan, recuperándose sin tratamiento alguno tras 14 horas de sueño. En ninguno de los casos se determinaron niveles plasmáticos. TAYLOR y cols. (1982) comunicaron 2 intoxicaciones fatales por AMOX, añadiendo 4 intoxicaciones fatales referidas por otros médicos, una de ellas por AMOX aislada y las otras 3 por AMOX más otros fármacos. SEDWICK y cols. (1982) comunicaron 2 intoxicaciones fatales por AMOX. KULIG y cols. (1982) publicaron 5 casos de intoxicación aguda por AMOX ninguna de las cuales resultó letal; los pacientes presentaban convulsiones generalizadas y coma, pero con excepción de taquicardia sinusal no exhibían trastornos cardiovasculares ni clínica anticolinérgica, recuperando la conciencia a las 24 horas de la admisión. Desgraciadamente solo en 3 de los 5 pacientes se determinaron los niveles plasmáticos de AMOX, siendo la determinación tan solo cualitativa en 1 de ellos, y de 1.820 y 2.114 ng/ml a la admisión, respectivamente, en los 2 casos restantes. BOCK

y cols. (1982) describieron una intoxicación aguda por AMOX en una mujer de 36 años que desarrolló coma y 3 episodios convulsivos generalizados. A su admisión la paciente exhibía acidosis metabólica, taquicardia sinusal y bloqueo incompleto de rama derecha del haz de His, un QRS de 100 mseg y cambios inespecíficos en segmento ST y onda T. Sin embargo, no existía clínica anticolinérgica manifiesta. La paciente recobró la conciencia a las 10 horas de su admisión, y para entonces el QRS era de 30 mseg y el bloqueo de rama y los cambios inespecíficos de T y ST habían desaparecido por completo. En el momento de su hospitalización los niveles plasmáticos de AMOX 7-OH-AMOX y 8-OH-AMOX eran de 2.300, 110 y 820 ng/ml, respectivamente. Los autores observaron una rápida disminución de los niveles de AMOX durante las 3 primeras horas al 50% del valor inicial, que obedecería a hidratación y distribución más que a verdadero aclaramiento del fármaco, mientras que la disminución observada entre las 3 y las 8 horas de la admisión hablarían de una semivida biológica en torno a las 7 horas. El cociente AMOX/8-OH-AMOX era superior a 1 en las 3 muestras, mientras que en situaciones terapéuticas suele ser inferior a 0,5. ROSS y RODGERS (1981) comunicaron una intoxicación aguda por AMOX en la que no se detectó cardiotoxicidad severa. GOLDBERG y SPECTOR (1982) describieron 2 casos de intoxicación aguda por AMOX que desarrollaron coma, convulsiones generalizadas y acidosis metabólica, sufriendo daño

neuroológico permanente. Los niveles plasmáticos de AMOX en el momento de su admisión eran de 648 y 2.509 ng/ml, respectivamente. El daño neurológico, dado que ninguno de los pacientes presentó hipotensión, podría deberse bien a isquemia cerebral transitoria secundaria a los prolongados episodios convulsivos, bien a un posible efecto neurotóxico de la AMOX o de alguno de sus metabolitos. JENNINGS y cols. (1983) apuntan la posibilidad de que la AMOX puede inducir insuficiencia renal aguda, al aparecer ésta en 12 de 111 casos notificados al laboratorio fabricante. De estos 12 pacientes, 7 presentaron episodios convulsivos y 8 rabdomiolisis y mioglobinuria. No se halló correlación entre insuficiencia renal aguda y convulsiones. Estos autores sugirieron que el fallo renal sería debido a necrosis tubular aguda que a su vez podría obedecer a 1) hipotensión, 2) rabdomiolisis no traumática y/o 3) nefrotoxicidad directa de la AMOX o sus metabolitos. Así pues, peculiaridades de las intoxicaciones agudas por AMOX serían la elevada incidencia de convulsiones y de fallo renal agudo (COCCARO y SIEVER, 1985; KULIG, 1986).

Por lo que respecta a las intoxicaciones agudas por LOF la información disponible es aún más pobre. El laboratorio fabricante informa (LOFEPRAMINE, Reports on suicidal attempts) haberle sido notificadas 19 intoxicaciones con 1,05-5,6 gr de LOF, ninguna de ellas fatal. Ahora bien, estas cantidades de fármaco ingeridas se basan tan solo en las propias

manifestaciones de los pacientes y solo en 3 de los 19 casos se determinaron niveles plasmáticos de LOF y DMI, encontrándose niveles comprendidos entre 95-394 y 43-235 ng/ml, respectivamente. Tampoco en todos los casos se realizó ECG. Un paciente que había ingerido 4,9 gr de LOF requirió ventilación artificial y presentaba un trastorno de la conducción intraventricular no especificado; 2 pacientes presentaron clínica anticolinérgica al salir del estado comatoso (un cierto grado de somnolencia se observó en todos los pacientes). No se comunicaron convulsiones en ninguno de los casos. Así pues, como quiera que la descripción de los casos proporcionada por el laboratorio fabricante deja mucho que desear, ello, junto a lo escaso de su número, movería a pensar que la clínica de las intoxicaciones agudas por LOF podría ser similar a la de los ATC, toda vez que su principal metabolito, la DMI, se incluye entre estos.

JUKES (1975) fue el primero en revisar las intoxicaciones agudas por MAP. En el momento en que realizó su estudio solo se tenía conocimiento de un caso de intoxicación letal por MAP aislada en una mujer de 22 años que ingirió al menos 3 gr de MAP y que falleció al cabo de 5 días por un paro cardíaco. Cuatro casos de intoxicación combinada por MAP (2-10 gr) y otros fármacos (ATC, sedantes y/o hipnóticos) resultaron fatales. La dosis máxima de MAP ingerida con recuperación completa fue de 5 gr, en el caso de una mujer de 58 años.

En otros 3 casos que sobrevivieron a la intoxicación, la dosis de MAP ingerida se hallaba comprendida entre 1,6-2 gr. Los primeros síntomas comenzaron transcurridas 1-2 horas de la ingesta del fármaco. La clínica observada incluía: inquietud psicomotriz, fasciculaciones musculares, temblor, ataxia, convulsiones, vértigo, alucinaciones, confusión, somnolencia, midriasis y trastornos del nivel de conciencia hasta el coma profundo. La hiperreflexia inicial era habitualmente seguida de hiporreflexia. Los trastornos cardiovasculares aparecidos, fundamentalmente trastornos del ritmo, fueron en general menos severos que los comunicados para los ATC. CROME y NEWMAN (1977) revisaron 41 intoxicaciones agudas por MAP (36 adultos y 5 niños), observando la aparición de somnolencia (24), convulsiones (8), coma (7), clínica anticolinérgica (5), taquicardia (5), bradicardia (3), paro cardíaco (3) e hipotensión (2). Sólo 2 de los 36 pacientes fallecieron, si bien las causas inmediatas de las muertes no estaban en relación directa con la intoxicación. De los 5 niños, solo 2 desarrollaron síntomas: 1 presentó somnolencia y otro episodios convulsivos. Los mismos autores (CROME y NEWMAN, 1979c), con posterioridad, describieron bloqueo cardíaco y asistolia en intoxicaciones agudas mortales por MAP. Así pues, la evidencia hasta hoy acumulada, aunque incompleta, movería a pensar que las intoxicaciones agudas por MAP no serían muy distintas de las intoxicaciones agudas por ATC (CROME, 1982), existiendo al parecer

una elevada incidencia de convulsiones (COCCARO y SIEVER, 1985; KULIG, 1986).

CROME y NEWMAN (1977) revisaron también 20 casos de intoxicación aguda por MIAN (19 adultos y 1 niño). Los síntomas aparecidos en los adultos incluían: somnolencia (13), hipertensión (3), coma (2), taquicardia (2) e hipotensión (1); no hubo arritmias ni convulsiones. De los 19 pacientes, tan solo murió una mujer de 72 años que ingresó comatosa tras haber ingerido unos 600 mg de MIAN y una cantidad desconocida de lorazepam. Estos autores señalaban que la ausencia de convulsiones y arritmias cardíacas no podía tomarse como una evidencia definitiva, y que cabría la posibilidad de aparición de trastornos severos en intoxicaciones agudas por MIAN a dosis superiores. JANSEN y cols. (1977) describieron una intoxicación por MIAN (más de 600 mg), monoureidos (unos 10 gr) y etanol (250 ml de etanol al 40% p/v) en una paciente de 63 años que ingresó en coma profundo 3 horas después de la ingesta, con unos niveles plasmáticos de MIAN de 780 ng/ml. Su ECG no evidenció anomalías salvo una desviación izquierda GREEN y KENDALL-TAYLOR (1977) describieron una intoxicación combinada por MIAN, nitrazepam y diazepam en la que se evidenció somnolencia, sequedad de boca y bloqueo cardíaco de primer grado (PR \geq 280 mseg). DRYKONINGEN y cols. (1978) revisaron 44 intoxicaciones por MIAN. En ninguna de las 26 intoxicaciones por MIAN aislada se observó coma profundo, convulsiones

ni arritmias cardíacas severas. Sin embargo, si apareció somnolencia, hipertensión, taquicardia, sequedad de boca e hipotensión. En 18 adultos con intoxicaciones combinadas por MIAN y otros fármacos, 5 sufrieron coma profundo y 1 paro cardíaco. CHAND y cols. (1981) revisaron 46 intoxicaciones combinadas y 54 intoxicaciones específicas por MIAN. En estas últimas no se observaron complicaciones severas (coma profundo, convulsiones o arritmias), que si aparecían en las intoxicaciones combinadas, de las que 2 fueron fatales. La evidencia anteriormente citada, aunque parezca sugerir que las intoxicaciones por MIAN serían menos graves que las por ATC (CROME, 1982), es todavía insuficiente como para hacer afirmaciones categóricas.

La intoxicación aguda por MIAN (COCCARO y SIEVER, 1985; MONOGRAFIA ALIVAL) también se ha indicado que no cursaría con trastornos cardiovasculares severos. En la literatura revisada hemos encontrado 3 casos en los que se determinaron niveles plasmáticos de NOM (GARNIER y cols., 1982; MONTGOMERY y cols., 1978c; VOHRA y cols., 1978). Las cantidades supuestamente ingeridas oscilaban entre 1,5-3,5 gr y no aparecieron trastornos severos en ninguno de ellos. En uno de los pacientes (MONTGOMERY y cols., 1978c) se registró taquicardia sinusal. PRESCOTT y cols. (1980) describen un caso de intoxicación por NOM combinada con benzodiazepinas en que se desarrolló hemólisis y fallo renal. De 119 expedientes de intoxicación

aguda por NOM evaluados por el Paris Poison Centre (GARNIER y cols., 1982), 35 correspondían a NOM aislada y el resto a intoxicaciones combinadas. De las primeras, 20 fueron completamente asintomáticas, y las 15 restantes presentaron somnolencia (11), taquicardia sinusal (8) y extrasístoles ventriculares (1). De 74 casos evaluados en el Reino Unido (STONIER, 1984), 28 correspondían a intoxicaciones aisladas por NOM, en ninguno de los cuales se registraron convulsiones, arritmias severas (sí taquicardia sinusal en 2 casos) u otros efectos secundarios graves. Esta evidencia parece sugerir que la intoxicación aguda por NOM presenta un perfil más benigno que el de las inducidas por ATC (COCCARO y SIEVER, 1985; CROME 1982; STONIER, 1984), si bien los datos acumulados son todavía insuficientes para validar esta suposición.

Diversos autores (COCCARO y SIEVER, 1985; HENRY y ALI, 1983; KULIG, 1986; LESAR y cols., 1983) han revisado casuísticas de intoxicaciones agudas por TRA sin hallar evidencia de convulsiones ni de trastornos cardiovasculares severos. LIPPMANN y cols. (1982) describieron una reciente intoxicada por TRA, oxazepam y posiblemente otros fármacos que a su ingreso presentaba somnolencia y bloqueo A-V de primer grado (PR=240 mseg). HENRY y cols. (1983, datos no publicados) revisaron 70 casos notificados a la "Poison Unit" del Reino Unido en los que se sospechaba intoxicación aguda por TRA. De estos, 22 pacientes se suponían intoxicados exclusivamente por TRA

y presentaban somnolencia (11), ataxia (5), náuseas y vómitos (4), sequedad de boca (2) y coma (2), si bien todos los pacientes se recuperaron completamente. Entre los 19 pacientes con intoxicación por TRA y otros fármacos, el síntoma más frecuente fue de nuevo la somnolencia. Los 2 pacientes con niveles plasmáticos (estos solo se determinaron en 9 pacientes) de TRA más elevados (15.000 y 19.000 ng/ml, respectivamente) exhibieron tan solo somnolencia y ataxia, pese a que uno de estos pacientes había ingerido también etanol (alcoholemia 2,6 mg/ml). En ninguna de estas intoxicaciones se registraron trastornos cardiovasculares ni convulsiones. DEMOREST (1983) describió una intoxicación aguda por TRA de resultados fatales pero el mismo autor consideraba que la asfixia (por inmersión) probablemente había contribuido al desenlace fatal. Por tanto, parece que las intoxicaciones agudas por TRA exhibían una menor incidencia de convulsiones y efectos cardiovasculares que las inducidas por ATC (COCCARO y SIEVER, 1985; KULIG, 1986), aun cuando la evidencia acumulada no es todavía suficiente para afirmarlo de forma inequívoca, cuando menos hasta que se evalúe la verdadera significación de hallazgos aislados como el bloqueo cardíaco completo tras una dosis aislada de TRA comunicado por RAUSCH y cols. (1984), y el posible aumento de la irritabilidad ventricular comunicado por JANOWSKY y cols. (1983) para dosis terapéuticas de TRA.

BROSNAN y HOLLAND (1977) revisaron 20 intoxicaciones agudas por VIL, 3 de ellas letales, aún cuando sólo 2 de las muertes eran atribuibles a VIL (5 y 2,25 gr, respectivamente), la tercera a barbitúricos. En los 17 casos restantes, muchos de ellos intoxicaciones combinadas, no se observaron convulsiones ni arritmias severas, presumiéndose la utilidad de la diuresis forzada (BROSNAN y cols., 1976) y, debido al bajo porcentaje de unión a proteínas plasmáticas (frente a los ATC), de la hemodiálisis (BROSNAN y HOLLAND, 1977), en el tratamiento de estas intoxicaciones. Así pues, la evidencia acumulada es a todas luces incompleta, por lo que no es posible pronunciarse acerca del curso clínico de las intoxicaciones agudas por VIL, aún cuando algunos autores (CROME, 1982) hayan sugerido que las complicaciones severas serían menos frecuentes que en las inducidas por ATC.

7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ATC

Los efectos de los ATC pueden verse potenciados por aspirina, fenilbutazona, aminopirina, fenitoina, escopolamina y fenotiazinas, fármacos que los desplazan de su unión a la albúmina (GRAM y cols., 1973; MORSELLI, 1977); también podrían resultar potenciados, esta vez por interferencia con su metabolismo hepático, por neurolépticos (LINNOILA y cols., 1982), metilfenidato y determinados esteroides, entre ellos

los contraceptivos orales (MORSELLI, 1977). Por el contrario, los efectos de los ATC podrian resultar reducidos por barbitúricos y tabaco, que, por actuar como inductores enzimáticos, acelerarían su metabolismo hepático.

Los ATC potencian los efectos del alcohol y de otros depresores del sistema nervioso central, así como la actividad antimuscarínica de otros fármacos con acción anticolinérgica como antiparkinsonianos y antipsicóticos. Por inhibir su reincorporación al terminal presináptico potencian a los simpaticomiméticos directos y atenúan el efecto de los simpaticomiméticos indirectos y de la guanetidina. Los ATC bloquean los efectos periféricos de, pero pueden potenciar la estimulación central inducida por anfetamina, ya que inhiben su biotransformación hepática y no interfieren la liberación de DA de las neuronas del sistema nervioso central inducida por la anfetamina (SULSER y cols., 1978). Finalmente, el uso simultáneo de ATC e IMAOs puede producir un cuadro caracterizado por hiperpirexia, convulsiones y coma. Aún cuando la mencionada reacción es infrecuente, y es cada día mayor la tendencia a considerar posible la asociación (SCHATZBERG, 1984; WHITE y SIMPSON, 1981), la misma debería quedar reservada a depresiones refractarias, y en manos de personal especialmente entrenado. De hecho, se ha postulado que mientras la adición de ATC a un paciente tratado con IMAOs sería peligrosa (recomen-

dándose dejar transcurrir 2 semanas entre la supresión de los IMAOs y el inicio de la administración de ATC), no lo sería tanto bien el comienzo simultáneo de la administración de ambas clases de fármacos, bien la adición de IMAOs en un paciente tratado con ATC. Inclusive se ha sugerido que un paciente tratado con la combinación ATC-IMAOs sería menos sensible a las interacciones IMAOs-aminas simpaticomiméticas indirectas tipo tiramina que un paciente tratado exclusivamente con IMAOs (SCHATZBERG, 1984).

8. PRINCIPIOS DE LA UTILIZACION CLINICA DE LOS ATC EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Un cierto número de fármacos comunmente utilizados en cardiología pueden generar o agravar una depresión, y en ocasiones basta suspender la administración del fármaco en cuestión para que la depresión mejore o se resuelva espontáneamente. Entre estos fármacos se cuentan reserpina, metildopa, clonidina, propanolol y probablemente otros beta-bloqueantes, guanetidina (raramente) y, al margen de la medicación cardiovascular, los antipsicóticos. Benzodiazepinas y otros sedantes podrían más bien inducir una inhibición psicomotriz por la sedación que una verdadera depresión.

Dado que todos los ATC (aún cuando de forma más notable la AMI) producen hipotensión ortostática (JACKSON, 1982;

MARSHALL y FORKER, 1982), las mayores precauciones (dosis muy gradualmente crecientes, administración fraccionada, uso concurrente de dihidroergotamina) deberán adoptarse en los sujetos con enfermedad arterioesclerótica y función ventricular comprometida, en los que los episodios hipotensivos pueden dar lugar a angor pectoris, infarto de miocardio, síncope, accidente cerebrovascular transitorio y muerte. También habrá que tener presente que los ATC pueden potenciar los efectos hipotensores de propranolol, vasodilatadores e IMAOs (JACKSON 1982).

Los ATC reducen los efectos antihipertensivos de clonidina (BRIAN y cols., 1973), alfa-metildopa (WHITE, 1965) y guanetidina (MEYER y cols., 1970; BALDESSARINI, 1985). En los 2 primeros casos, tal vez ello se debiera al efecto antagonista alfa₂-adrenérgico de los ATC, mientras que en el caso de la guanetidina ello obedecería a que los fármacos que nos ocupan bloquean su incorporación al terminal presináptico. Sin embargo, todas estas medicaciones deberían ser discontinuadas antes de iniciar el tratamiento con ATC de una depresión, por su posible contribución a la génesis o mantenimiento de la misma. El resto de los antihipertensivos verán potenciada su acción por los ATC, por lo que la dosis deberá ser reajustada.

Los antiarrítmicos grupo I de la clasificación de

VAUGHAN-WILLIAMS (1970) potencian los efectos estabilizadores de membrana (con el riesgo consiguiente de trastornos de la conducción y arritmias por reentrada) y depresores de la contractilidad miocárdica (con la posibilidad de agravar la hipotensión o inducir una insuficiencia cardíaca) de los ATC por lo que su uso conjunto es desaconsejable (JACKSON, 1982; STIMMEL, 1979). Los digitálicos pueden potenciar los trastornos de la conducción A-V inducidos por los ATC, y beta-bloqueantes como el propranolol potencian la depresión de la contractilidad miocárdica inducida por aquellos.

II. MATERIAL Y METODOS

1. MATERIAL

1.1. ANIMALES

En nuestros experimentos hemos utilizado ratas blancas Sprague-Dawley de ambos sexos, con pesos que oscilaban entre 200 y 250 g., procedentes del estabulario del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

1.2. APARATOS

1.2.1. COPA DE ALLHIN

Se han utilizado copas de ALLHIN para órganos aislados, que poseen una doble pared de vidrio delimitando una cámara, que a su vez forma parte de un circuito cerrado por cuyo interior circula agua caliente, mantenida a una temperatura constante de 34°C mediante una ULTRA THERMOSTAT K5 COLORA que actúa a un tiempo como bomba, elemento calefactor y termotato. La copa posee una base microporosa a través de la cual la preparación era burbujeada con mezcla carbógena. Para lavar las preparaciones se hacía rebosar el líquido de perfusión (Tyrode), el cual, antes de llegar a la copa, era calentado al pasar por un serpentín conectado con el ULTRA THERMOSTAT K5 COLORA. De este modo, no se producían cambios en la tempera

tura de la preparación durante el lavado.

1.2.2. CAMARA DE LUCITA

Para los registros con microelectrodos se utilizaba una cámara de Lucita de 10 ml de capacidad, fijándose la preparación, mediante alfileres entomológicos, a una superficie de cera parafinada situada en el interior de la cámara. Las aurículas se perfundían con solución de Tyrode a una velocidad de perfusión de 7 ml/min. La temperatura de la solución se mantenía constante a $34 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ y era burbujeada con mezcla carbógena antes de pasar a la cámara de Lucita.

1.2.3. ELECTRODOS Y SISTEMAS DE ESTIMULACION

Para estimular las aurículas montadas en las copas de ALLHIN se utilizaban electrodos bipolares de plata. Estos electrodos se hallaban dispuestos en el interior de un tubo de vidrio, doblado en ángulo recto, cuyo extremo inferior estaba cerrado por una resina epoxi, terminando los electrodos en dos hilos de platino. En el extremo superior de los terminales se conectaban a la salida de un estimulador GRASS (Modelos S4 y SD9). Para estimular las preparaciones montadas en la cámara de Lucita se utilizaban electrodos bipolares de platino, a través de los que enviábamos pulsos procedentes de un estimulador DIGITAL programable (RODRIGUEZ y TAMARGO, 1980).

En todos los experimentos las preparaciones eran estimuladas a una frecuencia básica (S_1) de 3 Hz, utilizando pulsos rectangulares de 1 mseg de duración y de un voltaje superior en un 20-50% al voltaje umbral.

1.2.4. SISTEMAS DE REGISTRO

Las contracciones de las aurículas montadas en las copas de ALLHIN eran registradas en un polígrafo GRASS Modelo 7 de cuatro canales, mediante transductores fuerza-desplazamiento GRASS FT03C.

Para el registro de los potenciales de acción auriculares se utilizaban microelectrodos de vidrio llenos de ClK 3M, con una resistencia de punta en el rango de 15-30 megaohms (TAMARGO, 1980; RODRIGUEZ y TAMARGO, 1980; MANZANARES y TAMARGO, 1983). La señal se conectaba a amplificadores WPI de alta impedancia de entrada y con neutralización de capacitancia variable. La señal de salida de estos se conectaba a un osciloscopio TEKTRONIX 5130N de memoria, fotografiándose con una cámara GRASS Modelo C-4R, utilizando película KODAK de 35 mm. Un diferenciador electrónico (H. Ehler. Homburg/Saar. Alemania) permitía obtener la velocidad máxima de despolarización (V_{max}) durante la fase 0 del potencial de acción.

1.3. LIQUIDOS_NUTRICIOS

Como liquido nutricao se ha utilizado la solución de Tyrode-Burn, cuya composición en gramos por litro y en mili-equivalentes por litro es la siguiente:

ClNa	8,0 g	Na ⁺	149,2 mEq
ClK	0,2 "	K ⁺	2,7 "
Cl ₂ Ca	...	0,2 "	Ca ⁺⁺	...	3,6 "
Cl ₂ Mg	...	0,01"	Mg ⁺⁺	...	0,2 "
NaPO ₄ H ₂	.	0,05"	PO ₄ H ₂ ⁻	..	0,4 "
NaCO ₃ H	..	1,0 "	CO ₃ H ⁻	..	11,9 "
Glucosa	.	1,0 "			5,0 "
Agua desionizada y bidestilada hasta completar 1000 ml						

1.4. OXIGENACION

Las preparaciones eran oxigenadas mediante una mezcla carbógena (Sociedad Española de Oxígeno S.A.) cuya composición porcentual era la siguiente:

Oxígeno	94,9%
Dióxido de Carbono	5,1%



2. MÉTODOS

Los animales eran sacrificados mediante golpe en la nuca y posterior decapitación. Seguidamente se extraía el corazón, colocándolo en una placa de Petri con solución de Tyrode en la que burbujeaba carbógeno; dentro de la placa se realizaba la disección de las aurículas y, a continuación, se procedía al montaje de las mismas. Para ello se utilizaba una técnica similar a la descrita por STEWART (1958) para el corazón de cobayo, modificada para aurícula de rata (TAMARGO, 1980; BARRIGON y cols. 1982; MANZANARES y TAMARGO, 1983). Las aurículas se fijaban a los electrodos de platino por su base, y el reborde auricular se ataba al transductor de registro; una vez montadas en los electrodos, las preparaciones se introducían en copas de ALLHIN que contenían 10 ml de Tyrode mantenido a 34°C, y en el que burbujeaba una mezcla carbógena. Todas las aurículas eran sometidas a una tensión de 1 g., dejando transcurrir un periodo de estabilización de 30 minutos antes de iniciar los experimentos.

Los diversos parámetros eran valorados en situación control y transcurridos 30 min después de la administración de cada dosis del fármaco estudiado. Se eligió este periodo de tiempo de 30 min a la vista de experimentos preliminares que mostraban que en dicho lapso se alcanzaba el efecto máximo con cualquiera de los distintos fármacos estudiados. En todos

los experimentos se utilizaron concentraciones acumulativas de dichos fármacos comprendidas entre $10^{-7}M$ y $10^{-4}M$.

2.1. AURICULAS_DERECHAS

Las aurículas derechas, que latían espontáneamente, se dejaban estabilizar durante 30 ml, al cabo de los cuales se determinaban la frecuencia basal (latidos/min) y la amplitud de la fuerza contráctil (FC, mg). Cada uno de estos parámetros se obtenía promediando los valores correspondientes a 3 contracciones sucesivas registradas a la máxima velocidad de salida del papel (100 mm/seg).

Para determinar el tiempo de recuperación del nodo del seno (TRNS, mseg), las aurículas derechas espontáneas eran estimuladas a una frecuencia de 5 Hz durante 30 seg, transcurridos los cuales se suspendía la estimulación. El TRNS se obtenía midiendo el lapso de tiempo existente entre el último latido estimulado y el primer latido espontáneo (TAMARGO, 1980; TAMARGO y cols. 1982; TEJERINA y cols., 1983,1987).

2.2. AURICULAS_IZQUIERDAS

Las aurículas izquierdas eran estimuladas regularmente a una frecuencia basal de 3 Hz, analizándose distintos pará-

metros contráctiles: amplitud de la fuerza contráctil (FC, mg), tiempo hasta la contracción máxima (TCM, mseg), tiempo de contracción total (TCT, mseg), velocidad máxima de contracción ($+df/dt_{max}$, mg/mseg) y velocidad máxima de relajación ($-df/dt_{max}$, mg/mseg). Cada uno de estos parámetros se obtenía promediando los valores correspondientes a 3 contracciones sucesivas registradas a la máxima velocidad de salida del papel (100 mm/seg).

Para el estudio de la excitabilidad auricular se medían los voltajes umbrales (voltajes mínimos necesarios para evocar una respuesta contráctil) cuando se estimulaban las preparaciones con pulsos de duración decreciente (30,25,20,15, 10,5,4,3,2,1 y 0,5 mseg), lo que permitía construir las curvas de excitabilidad auricular. Las determinaciones se realizaban en situación control y a los 30 min de la adición de distintas concentraciones del fármaco.

Para evaluar los efectos de los distintos fármacos sobre las respuestas contráctiles lentas se permitía que las aurículas izquierdas estimuladas eléctricamente se estabilizaran en Tyrode normal durante 30 min. A continuación las preparaciones se hacían inexcitables en pocos segundos, al ser despolarizadas por la sustitución del Tyrode normal del baño por Tyrode hiperpotásico (27 mM de K^+). En estas condiciones, la adición de ISOPROTERENOL ($10^{-6}M$) restauraba la excitabilidad

y la actividad contráctil (respuestas lentas) (TAMARGO y cols., 1979; TEJERINA y cols., 1983, 1987) cuando las aurículas se estimulaban a una frecuencia basal de 0,4 Hz. Una vez que las contracciones lentas se estabilizaban, se añadían al baño las concentraciones del fármaco deseadas, en forma de concentraciones crecientes acumulativas, comprendidas en el rango de $10^{-7}M$ - $10^{-4}M$.

En el caso de la AMOXAPINA se determinaron los efectos sobre: 1) la frecuencia máxima de estimulación (FME). Para ello se estimulaba a las aurículas a frecuencias progresivamente crecientes hasta alcanzar una frecuencia a partir de la cual las contracciones ya no seguían la estimulación eléctrica con relación 1:1. 2) La relación fuerza-frecuencia se determinó en aurículas estimuladas a frecuencias progresivamente crecientes (0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4 y 5 Hz), midiéndose la amplitud de la fuerza contráctil correspondiente a cada una de dichas frecuencias, una vez estabilizada la contracción. La relación fuerza-frecuencia se evaluaba en situación control y a los 30 min de la adición al baño de AMOXAPINA, $10^{-6}M$ y $2,5 \times 10^{-5}M$. 3) La potenciación post-reposo utilizando la técnica de BAYER y cols. (1975). Tras el período de equilibrio de 30 min, en que las aurículas izquierdas eran estimuladas a una frecuencia basal de 3 Hz, se suspendía la estimulación durante intervalos de 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 y 1 seg. Después de cada intervalo de reposo se reinstauraba la estimulación eléctrica

y la amplitud de la fuerza contráctil de la primera contracción que se producía tras el periodo de reposo se expresaba como un porcentaje de la amplitud que poseía la contracción basal en el periodo anterior al reposo (BAYER y cols. 1975; BARRIGON y cols. 1982). Las determinaciones se realizaban en situación control y a los 30 min de la adición de AMOXAPIHA , $10^{-6}M$ y $2,5 \times 10^{-5}M$.

2.3. REGISTRO DE LOS POTENCIALES TRANSMEMBRANA

Tras obtener los valores control de los diversos parámetros registrados en fibras auriculares perfundidas con Tyrode normal, se iniciaba la perfusión con distintas concentraciones del fármaco, comenzando con la concentración más baja y perfundiendo durante 30 min con cada una de ellas. Terminada la perfusión del fármaco se procedía a lavar la preparación perfundiéndolo con Tyrode normal durante 60 min, observándose si los distintos parámetros recuperaban los valores control.

De los registros fotográficos se obtenían los siguientes parámetros: potencial de reposo (mV), amplitud del potencial de acción (APA, mV), velocidad máxima de despolarización durante la fase 0 (V_{max} , V/seg), duración del potencial de acción al 50% (DPA_{50} , mseg) y al 90% (DPA_{90} , mseg) de repolarización.

Se entiende por período refractario efectivo (PRE) el período de tiempo más corto posible entre dos respuestas propagadas. Para determinar el PRE auricular la preparación era estimulada a una frecuencia básica (S_1) de 1 Hz y, con un intervalo de acoplamiento variable, se interpolaba un extraestímulo (S_2) con voltaje doble del de S_1 . El extraestímulo S_2 se introducía inicialmente al comienzo de la fase 4, para irlo acercando progresivamente hacia el final del potencial de acción básico precedente, hasta no obtener respuesta propagada alguna.

Se entiende por tiempo de recuperación (TR) el tiempo mínimo necesario para que la velocidad máxima de despolarización durante la fase 0 (V_{max}) recupere su valor inicial (correspondiente al potencial de acción del S_1). El TR auricular se medía interpolando un extraestímulo S_2 , con voltaje doble del de S_1 , a intervalos de acoplamiento progresivamente más cortos. Tanto en la determinación del PRE como del TR, el extraestímulo S_2 se introducía cada 6 estímulos básicos.

2.4. FARMACOS UTILIZADOS

En esta Tesis Doctoral hemos utilizado amoxapina base (LEDERLE-CYANAMID), clorhidrato de mianserina (ORGANON), clorhidrato de viloxazina (ICI-Farma), clorhidrato de trazodone

(FHER), maleinato ácido de nomifensina (HOECHST), clorhidrato de maprotilina (CIBA) y clorhidrato de lofepramina (MERCK-IGODA). Los fármacos se diluían en H₂O bidestilada y desionizada a temperatura ambiente (excepto para lofepramina y nomifensina que se calentaban a 60°C, adicionandose HCl 0,05N en el caso de la lofepramina).

A partir de estas soluciones madre, y diluyendo en Tyrode (salvo en el caso de la maprotilina, en el que las diluciones se hacían en agua bidestilada y desionizada, puesto que en Tyrode las soluciones no eran estables), se lograba el rango de concentraciones deseado (10^{-7} M- 10^{-4} M). En dicho rango, el pH de las soluciones no se modificaba apreciablemente respecto del pH del Tyrode normal.

Varias series de animales fueron pretratados con AMOX, administrándose 10 mg amoxapina base/Kg peso, mediante inyección intraperitoneal, una vez al día durante 24 días. Comoquiera que para la administración intraperitoneal la AMOX hubo de ser disuelta en propilénglicol (10 mg de amoxapina base por 1 ml de propilénglicol), otra serie de animales fue pretratada exclusivamente con propilénglicol a fin de descartar o, en su caso, conocer los posibles efectos del solvente. A estas ratas se les administró, por vía intraperitoneal, una vez al día, durante 24 días, una cantidad de propilénglicol equivalente (1 ml propilénglicol/Kg peso) a la que recibían

los animales tratados crónicamente con AMOX.

En aquellos experimentos en que se utilizaba el clorhidrato de isoproterenol (SIGMA), se adicionaba ácido ascórbico para prevenir su oxidación.

2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para comparar los resultados, los valores obtenidos antes de la adición del fármaco fueron utilizados como control y se consideraron como 100%. Las modificaciones de los distintos parámetros inducidas por la adición de los diferentes fármacos se expresaron como porcentaje con respecto al valor control

Las cifras que aparecen en las distintas tablas y representaciones gráficas se refieren a la media y al error estándar de la media ($\bar{x} \pm E.S.M.$) para un determinado número de experimentos (n).

La comparación de las medias se realizó utilizando el test de la "t" de Student para datos pareados y no apareados, considerándose significativas aquellas diferencias en las que $p < 0,05$.

El IC_{50} (concentración de fármaco necesaria para reducir en un 50% la respuesta máxima) se calculó utilizando análisis de regresión lineal (método de mínimos cuadrados).

III. RESULTADOS

1. EFECTOS DE LA AMOXAPINA (AMOX) EN LA AURICULA AISLADA DE RATA

1.1. EFECTOS DEL PRETRATAMIENTO CRONICO CON PROPILENGLICOL PURO EN LA AURICULA AISLADA DE RATA.

El estudio en situación control, previo a la adición de AMOX, de los parámetros evaluados (frecuencia sinusal, TRNS, fuerza contráctil, TCM, TCT, $+df/dt_{max}$, $-df/dt_{max}$, FME, excitabilidad, relación fuerza-frecuencia y potenciación post-reposo) demostró que no existían diferencias significativas entre los valores obtenidos en aurículas de ratas no pretratadas y los obtenidos en aurículas de ratas pretratadas durante 24 días con 1 ml/día de propilenglicol puro (cantidad equivalente a la que recibían las ratas pretratadas crónicamente con AMOX). Tampoco se observaron diferencias significativas entre las modificaciones inducidas por la AMOX sobre los distintos parámetros en una y otra series experimentales; las concentraciones de AMOX cuyo efecto fue estudiado sobre determinados parámetros (frecuencia sinusal, TRNS, fuerza contráctil, TCM, TCT, $+df/dt_{max}$ y FME) estaban comprendidas en el rango entre $10^{-7}M$ y $10^{-4}M$ mientras que los efectos de la AMOX sobre excitabilidad, relación fuerza-frecuencia y potenciación post-reposo solo fueron estudiados para concentraciones $10^{-6}M$ y $2,5 \times 10^{-5}M$ del fármaco.

1.2. EFECTOS DE LA AMOX EN LA AURICULA AISLADA DE RATA

1.2.1. EFECTOS DE LA AMOX SOBRE LA FRECUENCIA SINUSAL

La frecuencia sinusal control en ratas no tratadas era de $282,4 \pm 15,5$ latidos/min ($n=28$). La AMOX, en un rango de concentraciones comprendido entre $10^{-7}M$ y $10^{-4}M$, producía una depresión dosis-dependiente de la frecuencia auricular (figura 4). Tal depresión era ya muy significativa ($p < 0,005$) para $10^{-7}M$. La supresión del automatismo tuvo lugar en 3 de los 28 experimentos tras la administración de AMOX, $10^{-5}M$, en 11 de ellos tras $2,5 \times 10^{-5}M$, en 13 tras $5 \times 10^{-5}M$ y en la aurícula restante tras $10^{-4}M$.

En 17 aurículas espontáneas procedentes de animales pretratados crónicamente con AMOX, la frecuencia sinusal basal, $257,8 \pm 12,4$ latidos/min, no era significativamente distinta de la observada en aurículas procedentes de animales no tratados ($p < 0,05$). Tampoco se observaban diferencias significativas en las respuestas cronotrópicas negativas inducidas por la AMOX en las aurículas pretratadas (figura 5) con respecto a las inducidas en las aurículas no tratadas. La supresión del automatismo aparecía en 2 de los 17 experimentos tras la administración de AMOX, $10^{-5}M$, en 7 de ellos tras $2,5 \times 10^{-5}M$ y en los 8 restantes tras $5 \times 10^{-5}M$.

1.2.2. EFECTO DE LA AMOX SOBRE EL TIEMPO DE RECUPERACION DEL MODULO DEL SENSO.

En 9 aurículas derechas espontáneas procedentes de animales no tratados, el TRNS en situación control era de $164,4 \pm 7,4$ mseg, mientras que en 9 aurículas procedentes de ratas pretratadas con AMOX era de $189 \pm 13,4$ mseg, siendo esta diferencia no significativa ($p > 0,05$).

La AMOX ($10^{-7}M$ - $2,5 \times 10^{-5}M$) producía un alargamiento dosis-dependiente del TRNS en aurículas de ratas no tratadas y de ratas pretratadas (figura 6). Esta prolongación del TRNS era ya significativa tras $10^{-7}M$ de AMOX, tanto en el caso de aurículas no tratadas ($p < 0,01$) como de aurículas pretratadas ($p < 0,05$).

Tras la administración de AMOX, $10^{-5}M$, se suprimió el automatismo en 1 de las 9 aurículas derechas espontáneas procedentes tanto de ratas no tratadas como de ratas pretratadas. Excluidos estos experimentos, el TRNS estaba prolongado en un $283,3 \pm 41,9\%$ para las aurículas no tratadas, y solo en un $173,5 \pm 13,8\%$ para las aurículas pretratadas, siendo la diferencia entre ambos alargamientos significativa ($p < 0,05$).

Tras la administración de AMOX, $2,5 \times 10^{-5}M$, el TRNS solo pudo ser estudiado en 5 de las 9 aurículas derechas de ratas no tratadas, y en 3 de esto 5 casos superaba los 15 seg ($n=5$, $7.854,4 \pm 2.769,1\%$). Para dicha concentración del fármaco el TRNS solo pudo estudiarse en 4 de las 9 aurículas derechas

de animales pretratados. En 1 de estos casos la preparación no recuperó su actividad espontánea tras suprimirse la estimulación y en los 3 restantes el TRNS era inferior a 15 seg (n=3, $2.422,7 \pm 1.243\%$).

Tras la administración de AMOX, $5 \times 10^{-5}M$, el TRNS solo pudo ser estudiado en 1 de las 9 aurículas derechas procedentes de animales no tratados, siendo superior a los 10 seg.

1.2.3. EFECTOS DE LA AMOX SOBRE LA CONTRACTILIDAD AURICULAR

En el miocardio de rata una disminución de la frecuencia cardíaca produce un aumento de la contractilidad (fenómeno de la escalera negativa, KOCH-WESER y BLINKS, 1963), por lo que el efecto inotrópico negativo de la AMOX no puede ser evaluado en las aurículas derechas espontáneas, ya que la reducción de la frecuencia inducida por el fármaco produciría un aumento de la contractilidad que podría enmascarar dicho efecto inotrópico negativo (figuras 4 y 5).

En situación control, las aurículas izquierdas estimuladas eléctricamente procedentes de animales no tratados (n=8) desarrollaban mayor fuerza contráctil que las procedentes de ratas pretratadas (n=8), $581,7 \pm 80,3$ mg frente a $328,6 \pm 49,2$ mg, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Como se observa en la figura 7 , la AMOX ($10^{-7}M$ - $10^{-4}M$) producía una depresión dosis-dependiente de la fuerza contráctil auricular en preparaciones procedentes tanto de animales no tratados como de ratas pretratadas. Tras $10^{-6}M$, la depresión de la fuerza contráctil era ya muy significativa en el caso de las aurículas no tratadas ($p < 0,01$), pero no en el caso de las aurículas pretratadas ($p > 0,05$), en las que el efecto inotrópico negativo era ya estadísticamente significativo tras la administración de AMOX, $10^{-5}M$ ($p < 0,01$). Sin embargo, la depresión de la fuerza contráctil inducida por el fármaco en aurículas de ratas no tratadas no resultaba significativamente distinta de la inducida en aurículas de ratas pretratadas, para cada concentración de AMOX. La administración de $5 \times 10^{-5}M$ suprimía la contractilidad en las aurículas no tratadas, y en 7 de las 8 aurículas pretratadas, precisándose de $10^{-4}M$ de AMOX para suprimir la actividad contráctil en la restante aurícula pretratada.

1.2.4. EFECTOS DE LA AMOX SOBRE EL TIEMPO HASTA LA CONTRACCION MAXIMA (TCM) Y EL TIEMPO DE CONTRACCION TOTAL (TCT)

En 8 aurículas izquierdas de animales no tratados el TCM en situación control era de $33,1 \pm 1,2$ mseg, y de $37,2 \pm 1$ mseg en 8 aurículas izquierdas de ratas pretratadas, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

La AMOX ($10^{-7}M$ - $2,5 \times 10^{-5}M$) producía un acortamiento

dosis-dependiente del TCM auricular en preparaciones procedentes tanto de animales no tratados como de ratas pretratadas (figura 8A). Dicho acortamiento era ya significativo tras $10^{-5}M$ en ambas series experimentales ($p < 0,05$), no existiendo diferencias significativas en los acortamientos inducidos por la AMOX en una serie respecto de la otra, para cada concentración del fármaco.

En 8 aurículas izquierdas de ratas no tratadas, el TCT auricular en situación control era de $95,6 \pm 1,6$ mseg, frente a $97,5 \pm 2,3$ mseg en 8 aurículas izquierdas de ratas pretratadas, siendo esta diferencia no significativa ($p > 0,05$).

La AMOX producía un acortamiento dosis-dependiente del TCT auricular en preparaciones procedentes de ratas tanto no tratadas como pretratadas (figura 8B) en el rango de concentraciones estudiado ($10^{-7}M$ - $2,5 \times 10^{-5}M$). Tras $10^{-5}M$, dicho acortamiento del TCT era ya muy significativo en aurículas de ratas no tratadas ($p < 0,01$), mientras que la significación era menor en el caso de las aurículas de ratas pretratadas ($p < 0,05$). Sin embargo, no existían diferencias significativas entre los acortamientos inducidos por AMOX en una y otra series experimentales, para cada concentración del fármaco.

1.2.5. EFECTOS DE LA AMOX SOBRE LAS VELOCIDADES DE CONTRACCION (+df/dtmax) Y DE RELAJACION (-df/dtmax).

En situación control, en 6 aurículas izquierdas de animales no tratados la velocidad máxima de contracción, +df/dt max, era de $20,3 \pm 4,3$ mg/mseg, frente a $4,7 \pm 2,3$ mg/mseg en 8 aurículas izquierdas de ratas pretratadas, siendo esta diferencia estadísticamente muy significativa ($p < 0,01$).

La AMOX (10^{-7} M- 5×10^{-5} M) producía una depresión dosis-dependiente de la +df/dtmax en aurículas de animales tanto no tratados como pretratados (figura 9), sin observarse diferencias significativas entre la depresión inducida en una y en otra series experimentales, para cada concentración del fármaco. En ambas series, la depresión de la +df/dtmax era ya muy significativa tras la administración de AMOX, 10^{-5} M ($p < 0,005$).

En situación control, en 8 aurículas izquierdas de ratas no tratadas la velocidad máxima de relajación, -df/dtmax era de $15,2 \pm 1,8$ mg/mseg, y de $9,8 \pm 1,6$ mg/mseg en 7 aurículas izquierdas de ratas pretratadas, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

La AMOX (10^{-7} M- 5×10^{-5} M) producía una depresión dosis-dependiente de la -df/dtmax en aurículas de ratas tanto no tratadas como pretratadas (figura 10). Dicha depresión era

ya significativa tras $10^{-6}M$ en aurículas de ratas pretratadas ($p < 0,05$), y muy significativa tras $10^{-5}M$ en ambas series ($p < 0,005$). No se observaban diferencias significativas entre la depresión inducida por la AMOX en las aurículas no tratadas y la inducida en aurículas pretratadas, para cada concentración del fármaco.

1.2.6. EFECTOS DE LA AMOX SOBRE LA FRECUENCIA MAXIMA DE ESTIMULACION (FME) AURICULAR

La FME auricular, en situación control, era de $1023,6 \pm 35,4$ latidos/min en las aurículas no tratadas ($n=9$) y de $1012,2 \pm 52,2$ latidos/min en las aurículas procedentes de animales pretratados ($n=8$), no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

La AMOX ($10^{-7}M$ - $10^{-4}M$) producía una depresión dosis-dependiente de la FME auricular en ratas tanto no tratadas como pretratadas (figura 11). Dicha depresión era ya muy significativa ($p < 0,01$) tras $10^{-7}M$ en las aurículas de ratas no tratadas, y significativa ($p < 0,05$) tras $10^{-6}M$ en las aurículas de ratas pretratadas. Pese a ello, no había diferencias estadísticamente significativas entre la depresión inducida en aurículas de ratas no tratadas y la inducida en aurículas de ratas pretratadas, para cada concentración del fármaco.

1.2.7. EFECTOS DE LA AMOX SOBRE LA EXCITABILIDAD AURICULAR

Las figuras 12 y 13 muestran las curvas de excitabilidad auricular (intensidad-duración del estímulo S_1) en preparaciones de ratas no tratadas y de ratas pretratadas crónicamente con AMOX, respectivamente. En ambas gráficas aparecen representadas las curvas control, previas a la adición del fármaco, y las obtenidas en presencia de AMOX, $10^{-6}M$ y $2,5 \times 10^{-5}M$. No se observaban diferencias significativas entre las curvas control y las curvas en presencia de AMOX, $10^{-6}M$, ni en las de las aurículas no tratadas ni en las de las aurículas pretratadas. Tampoco había diferencias significativas entre las curvas control de una y otra series experimentales, ni entre las curvas correspondientes a $10^{-6}M$ de una y otra series. Sin embargo, se observaba como concentraciones del fármaco de $2,5 \times 10^{-5}M$ producían un desplazamiento de la curva hacia arriba, para todas las duraciones del estímulo S_1 estudiadas, esto es, aumentaba la reobase; este desplazamiento hacia arriba de la curva de excitabilidad era mucho más marcado en las aurículas de ratas pretratadas que en las procedentes de animales no tratados. Estos resultados, por tanto, indican que concentraciones de AMOX de $10^{-6}M$ no modifican la excitabilidad, ni en aurículas de animales no tratados ni en aurículas de animales pretratados; pero concentraciones de $2,5 \times 10^{-5}M$ producen una marcada depresión de este parámetro, depresión que es mucho más acentuada en aurículas de animales pretratados crónicamente con el

fármaco.

1.2.8. EFECTOS DE LA AMOX SOBRE LA POTENCIACION POST-REPOSO

Las figuras 14 y 15 muestran las curvas de potenciación post-reposo (aumento de fuerza contráctil-duración del intervalo de reposo) en aurículas de ratas no tratadas y de ratas pretratadas crónicamente con AMOX, respectivamente. En ambas gráficas se representan las curvas control, previas a la adición del fármaco, y las obtenidas en presencia de AMOX, $10^{-6}M$ y $2,5 \times 10^{-5}M$. No se observaban diferencias significativas entre las curvas control y las curvas en presencia de AMOX, $10^{-6}M$, ni en las de aurículas de ratas no tratadas ni en las de ratas pretratadas. Tampoco había diferencias significativas entre las curvas control de una y otra series experimentales, ni entre las curvas correspondientes a $10^{-6}M$ de una y otra series. Sin embargo, se observaba como concentraciones de $2,5 \times 10^{-5}M$ producían un desplazamiento de la curva hacia arriba, esto es aumentaban la potenciación post-reposo para todas las duraciones del intervalo de reposo estudiadas; este desplazamiento hacia arriba era menos marcado en las aurículas pretratadas que en las no tratadas, pero sin existir diferencias estadísticamente significativas.

1.2.9. EFECTOS DE LA AMOX SOBRE LA RELACION FUERZA-FRECUENCIA

Las figuras 16 y 17 muestran las curvas de relación fuerza-frecuencia (fuerza contráctil-frecuencia de estimulación básica S_1) en aurículas de ratas no tratadas y de ratas pretratadas crónicamente con AMOX, respectivamente. En ambas gráficas aparecen representadas las curvas control y las obtenidas en presencia de AMOX, $10^{-6}M$ y $2,5 \times 10^{-5}M$. No se observaban diferencias estadísticamente significativas entre las curvas control y las curvas en presencia de $10^{-6}M$ del fármaco, ni en las de aurículas no tratadas ni en las de aurículas pretratadas, pese al desplazamiento hacia abajo de la curva correspondiente a $10^{-6}M$ en ratas pretratadas ($p > 0,05$). Tampoco había diferencias significativas entre las curvas control de una y otra series experimentales, ni entre las curvas correspondientes a $10^{-6}M$ de una y otra series. Sin embargo, se observaba como concentraciones de $2,5 \times 10^{-5}M$ producían un desplazamiento de la curva hacia abajo, significativo para todas las frecuencias de estimulación estudiadas, esto es, la relación fuerza-frecuencia estaba disminuida en el rango de frecuencias evaluado. No había diferencias estadísticamente significativas entre las curvas correspondientes a $2,5 \times 10^{-5}M$ de una y otra series experimentales.

1.2.10. EFECTOS DE LA AMOX SOBRE LAS CONTRACCIONES LENTAS

Los efectos de la AMOX sobre las contracciones lentas inducidas por isoproterenol (10^{-6} M) en 6 aurículas izquierdas despolarizadas por CLK (27 mM) fueron estudiadas para concentraciones del fármaco comprendidas en el rango entre 10^{-7} M y 10^{-4} M. La fuerza contráctil en situación control era de $388,5 \pm 48,7$ mg. La AMOX producía una depresión dosis-dependiente de la fuerza contráctil (figura 18), depresión que era ya muy significativa ($p < 0,005$) para 10^{-5} M. Tras 10^{-4} M se suprimían las contracciones lentas en 3 de los 6 experimentos, pero contracciones lentas residuales ($\bar{x} \pm \text{E.S.M.} = 5,6 \pm 3,4$ mg) persistían en las 3 aurículas restantes.

La depresión dosis-dependiente de las contracciones lentas inducidas por la AMOX era revertida al aumentar la concentración de Ca^{++} en el baño.

**1.3. EFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DEL PRETRATAMIENTO CRÓNICO
CON PROPILENGLICOL PURO EN FIBRAS MUSCULARES AURICULARES
DE RATA.**

El estudio en situación control, previo a la adición de AMOX, de los parámetros evaluados (potencial de reposo, amplitud del PA, velocidad máxima de despolarización durante la fase 0, duraciones del PA al 50% y al 90% de repolarización y periodo refractario efectivo) demostró que no existían diferencias significativas entre los valores obtenidos en aurículas de ratas no tratadas y los obtenidos en 7 aurículas de ratas pretratadas durante 24 días con 1 ml/Kg peso/día de propilenglicol puro (cantidad equivalente a la que recibían las ratas pretratadas crónicamente con AMOX). Tampoco se observaron diferencias significativas entre las modificaciones inducidas por la AMOX en una y otra series experimentales.

1.4.EFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DE LA AMOX EN FIBRAS MUSCULARES AURICULARES DE RATA.

1.4.1.EFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DE LA AMOX EN FIBRAS MUSCULARES AURICULARES DE RATAS NO PRETRATADAS.

Los efectos electrofisiológicos de la AMOX en un rango de concentraciones comprendido entre $10^{-7}M$ y $10^{-4}M$ fueron estudiados en 13 aurículas de rata. Los resultados obtenidos aparecen en la Tabla 9. La exposición de las preparaciones a cada concentración de AMOX era de 30 min. A concentraciones $\geq 10^{-6}M$, la AMOX producía una depresión dosis-dependiente de la V_{max} que se acompañaba de una depresión de la amplitud y de una despolarización del potencial de membrana que alcanzaba valores de $-71,0 \pm 2,4$ mV y $-64,5 \pm 2,2$ mV tras la perfusión con AMOX, $5 \times 10^{-5}M$ y $10^{-4}M$, respectivamente. A esta última concentración la despolarización del potencial de membrana convertía en inexcitables a las preparaciones. Más aún, a todas las concentraciones ensayadas la AMOX enlentecía la velocidad de repolarización durante las fases 2 y 3 del potencial de acción lo que conducía a una prolongación de la DPA_{50} y DPA_{90} . Los efectos producidos por concentraciones de AMOX $\geq 10^{-5}M$ se revertían solo parcialmente tras perfundir durante 60 min a las preparaciones con Tyrode.

La AMOX ($10^{-7}M$ - $5 \times 10^{-5}M$) producía un alargamiento

dosis-dependiente del periodo refractario efectivo auricular, que ya era significativo para concentraciones de $10^{-6}M$ del fármaco ($p < 0,05$). Sin embargo, el cociente PRE/DPA_{90} no se modificaba en presencia de $10^{-5}M$ ($0,95 \pm 0,07$ vs. $0,91 \pm 0,08$, $p > 0,05$).

1.4.2. EFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DE LA AMOX EN FIBRAS MUSCULARES AURICULARES DE RATAS PRETRATADAS CRÓNICAMENTE CON EL FÁRMACO.

El pretratamiento crónico con AMOX (10 mg/Kg peso/día i.p., durante 24 días) no modificaba significativamente APA, V_{max} , potencial de reposo, DPA_{50} ni DPA_{90} en fibras musculares de 13 aurículas de ratas pretratadas respecto de los valores observados para estos parámetros en FMA no pretratadas o pretratadas crónicamente con propiléniglicol. Sin embargo, el PRE en FMA de ratas pretratadas, $45,7 \pm 2,9$ mseg, se hallaba significativamente prolongado ($p < 0,01$) con respecto al observado en FMA de ratas no pretratadas, $32,5 \pm 2,0$ mseg (comparar Tablas

En estas fibras auriculares procedentes de ratas pretratadas crónicamente con AMOX, la perfusión del fármaco producía cambios similares a los descritos para las FMA procedentes de ratas no pretratadas observándose que a $10^{-4}M$ el potencial de reposo se desplazaba a $-64,1 \pm 1,3$ mV y las fibras

se hacían inexcitables al cabo de 10 min. Es decir, que los efectos electrofisiológicos de la AMOX no se hallaban potenciados por el tratamiento con 10 mg/Kg/día del fármaco durante 24 días. La única diferencia entre fibras pretratadas y no pretratadas fue en la duración del PRE auricular. El PRE aumentaba progresivamente y a concentraciones de AMOX 10^{-6} M esta prolongación era mayor ($p < 0,01$) en fibras pretratadas que en las no tratadas. Así, en fibras pretratadas el cociente PRE/DPA₉₀ se prolongaba significativamente en presencia de 5×10^{-5} M de AMOX (de $0,99 \pm 0,07$ a $2,5 \pm 0,4$. $p < 0,01$).

2. EFECTOS DE OTROS ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS/HETEROCICLICOS

A continuación pasamos a exponer y comparar los efectos de lofepramina (LOF), maprotilina (MAP), mianserina (MIAN), nomifensina (NOM), trazodone (TRA) y viloxazina (VIL) en aurículas aisladas de rata.

2.1. EFECTOS SOBRE LA CONTRACTILIDAD AURICULAR

En el miocardio de rata una disminución de la frecuencia cardíaca produce un aumento de la contractilidad (fenómeno de la escalera negativa, KOCH-WESER y BLINKS, 1963), por lo que el efecto inotrópico negativo de los fármacos estudiados no puede ser evaluado en las aurículas derechas espontáneas, ya que la reducción de la frecuencia inducida por dichos fármacos produciría un aumento de la contractilidad que podría enmascarar dicho efecto inotrópico negativo.

Como se observa en las figuras 19 y 20 todos los fármacos estudiados producían una depresión dosis-dependiente de la fuerza contráctil auricular.

En los 7 experimentos realizados, la VIL (figura 19) producía una depresión de la fuerza contráctil auricular, que no era significativa hasta concentraciones iguales o superiores a $10^{-5}M$ ($p < 0,005$). La adición de VIL, $10^{-4}M$, a las preparacio-

nes, no suprimía la actividad contráctil auricular en ninguno de los 7 experimentos, quedando reducida aquella al $54,57 \pm 3,55\%$ de la fuerza contráctil control ($279,29 \pm 20,7$ mg).

En los 7 experimentos realizados, el TRA (figura 19) producía una depresión de la fuerza contráctil auricular, que era ya muy significativa ($p < 0,005$) para concentraciones de 10^{-6} M. La adición de TRA, 10^{-4} M, suprimía la actividad contráctil en 3 de las 7 preparaciones, quedando reducida la contractilidad (incluyendo en el cómputo de la media los 0 correspondientes a la fuerza contráctil de las 3 preparaciones que resultaron inexcitables) al $6,02 \pm 3,45\%$ de la fuerza contráctil control ($297,19 \pm 41,54$ mg).

En los 8 experimentos realizados, la NOM (figura 19) producía una depresión dosis-dependiente de la fuerza contráctil auricular, que era ya significativa ($p < 0,01$) para concentraciones de 10^{-6} M. La adición de NOM, 10^{-4} M, suprimía la actividad contráctil en 7 de las 8 preparaciones, quedando reducida la contractilidad (incluyendo en el cómputo de la media los 0 correspondientes a la fuerza contráctil de las 7 preparaciones que resultaron inexcitables) al $0,62 \pm 0,58\%$ de la fuerza contráctil control ($248,25 \pm 24,57$ mg).

En los 8 experimentos realizados (fuerza contráctil control: $225,81 \pm 38,64$ mg), la MAP (figura 20) producía una depresión dosis-dependiente de la fuerza contráctil auricular,

que era ya significativa ($p < 0,01$) para concentraciones de $10^{-7}M$. La adición de MAP, $2,5 \times 10^{-5}M$, suprimía la actividad contráctil en 5 de las 8 preparaciones. La adición de MAP, $2,5 \times 10^{-5}M$ y $10^{-4}M$, suprimía la actividad contráctil en 1 y en las 2 restantes preparaciones, respectivamente.

En los 8 experimentos realizados (fuerza contráctil control: $347,5 \pm 59,24$ mg), la MIAN (figura 20) producía una depresión dosis-dependiente de la contractilidad auricular, que ya era muy significativa ($p < 0,005$) para concentraciones de $10^{-7}M$. La adición de MIAN, $2,5 \times 10^{-5}M$, suprimía la actividad contráctil en 2 de las 8 preparaciones, siendo suprimida la actividad contráctil en las 6 restantes preparaciones por la adición de MIAN, $5 \times 10^{-5}M$.

En los 8 experimentos realizados (fuerza contráctil control: $358,44 \pm 55,75$ mg), la LOF (figura 20) producía una depresión dosis-dependiente de la fuerza contráctil auricular, que era ya significativa ($p < 0,01$) para concentraciones de $10^{-7}M$. La adición de LOF, $5 \times 10^{-5}M$, suprimía la actividad contráctil en 2 de las 8 preparaciones, siendo suprimida la actividad contráctil en las 6 preparaciones restantes por la adición de LOF, $10^{-4}M$.

Todos los fármacos estudiados producían, pues, una depresión dosis-dependiente de la contractilidad auricular, si bien existían diferencias en cuanto a la magnitud de la

depresión inducida, pudiendo ordenarse los fármacos, de menor a mayor depresión de la contractilidad inducida por los mismos, como sigue: VIL, TRA, NOM, LOF, MIAN y MAP. La diferencias entre las depresiones de la contractilidad inducidas por VIL, TRA y NOM y las inducidas por LOF, MIAN y MAP eran ya significativas ($p < 0,05$) para concentraciones de los fármacos de $10^{-5}M$, aumentando la significación estadística de las diferencias para concentraciones superiores.

2.2. EFECTOS SOBRE LAS VELOCIDADES MÁXIMAS DE CONTRACCIÓN (+df/dtmax) Y DE RELAJACIÓN (-df/dtmax).

Todos los fármacos estudiados producían una depresión dosis-dependiente de las velocidades máximas de contracción (figuras 21 y 22) y de relajación (figuras 23 y 24).

En los 7 experimentos realizados (valores control: +df/dtmax: $91,23 \pm 8,93$ mg/mseg; -df/dtmax: $78 \pm 2,92$ mg/mseg), la VIL ($10^{-7}M$ - $10^{-4}M$) producía una depresión dosis-dependiente de la velocidad máxima de contracción (figura 21 : $p < 0,05$, $p < 0,01$ y $p < 0,005$ para concentraciones de VIL de $10^{-7}M$, $10^{-6}M$ y $10^{-5}M$, respectivamente) y la velocidad máxima de relajación (figura 23 : $p < 0,05$ y $p < 0,005$ para concentraciones de VIL de $10^{-6}M$ y $10^{-5}M$, respectivamente).

En los 7 experimentos realizados (valores control: +df/dtmax: $110,36 \pm 13,76$ mg/mseg; -df/dtmax: $83,5 \pm 10,95$

mg/mseg), el TRA ($10^{-7}M$ - $10^{-4}M$) producía una depresión dosis-dependiente de la velocidad máxima de contracción (figura 21 : $p < 0,01$ y $p < 0,005$ para concentraciones de TRA de $10^{-5}M$ y $2,5 \times 10^{-5}M$, respectivamente) y la velocidad máxima de relajación (figura 23: $p < 0,05$ y $p < 0,005$ para concentraciones de TRA de $10^{-5}M$ y $2,5 \times 10^{-5}M$, respectivamente).

En los 8 experimentos realizados (valores control: $+df/dt_{max}$: $96,58 \pm 12,61$ mg/mseg; $-df/dt_{max}$: $80,61 \pm 7,2$), la NOM ($10^{-7}M$ - $10^{-4}M$) producía una depresión dosis-dependiente de la velocidad máxima de contracción (figura 21 : $p < 0,01$ y $p < 0,005$ para concentraciones de NOM de $10^{-6}M$ y $10^{-5}M$, respectivamente) y la velocidad máxima de relajación (figura 23 : $p < 0,05$, $p < 0,01$ y $p < 0,005$ para concentraciones de NOM de $10^{-6}M$, $10^{-5}M$ y $2,5 \times 10^{-5}M$, respectivamente).

En los 8 experimentos realizados (valores control: $+df/dt_{max}$: $83,33 \pm 10,53$ mg/mseg; $-df/dt_{max}$: $63,8 \pm 9,04$ mg/mseg), la MAP ($10^{-7}M$ - $10^{-4}M$) producía una depresión dosis-dependiente de la velocidad máxima de contracción (figura 22 : $p < 0,01$ y $p < 0,005$ para concentraciones de MAP de $10^{-6}M$ y $10^{-5}M$ respectivamente) y la velocidad máxima de relajación (figura 24 $p < 0,01$ y $p < 0,005$ para concentraciones de MAP de $10^{-7}M$ y $10^{-5}M$ respectivamente).

En los 8 experimentos realizados (valores control: $+df/dt_{max}$: $136,93 \pm 25,98$ mg/mseg; $-df/dt_{max}$: $103,58 \pm 23,12$

mg/mseg), la MIAN (10^{-7}M - $5 \times 10^{-5}\text{M}$) producía una depresión dosis-dependiente de la velocidad máxima de contracción (figura 22 : $p < 0,05$ y $p < 0,005$ para concentraciones de MIAN de 10^{-7}M y 10^{-5}M , respectivamente) y la velocidad máxima de relajación (figura 24: $p < 0,05$ y $p < 0,005$ para concentraciones de MIAN de 10^{-7}M y 10^{-5}M , respectivamente).

En los 8 experimentos realizados (valores control: $+df/dt_{\text{max}}$: $143,37 \pm 20,13$ mg/mseg; $-df/dt_{\text{max}}$: $102,24 \pm 13,19$ mg/mseg), la LOF (10^{-7}M - 10^{-4}M) producía una depresión dosis-dependiente de la velocidad máxima de contracción (figura 22 : $p < 0,01$ y $p < 0,005$ para concentraciones de LOF de 10^{-6}M y 10^{-5}M , respectivamente) y la velocidad máxima de relajación (figura 24 : $p < 0,05$, $p < 0,01$ y $p < 0,005$ para concentraciones de LOF de 10^{-7}M , 10^{-6}M y 10^{-5}M , respectivamente).

2.3. EFECTOS SOBRE EL TIEMPO DE CONTRACCION TOTAL (TCT) Y EL TIEMPO HASTA LA CONTRACCION MAXIMA (TCM).

Todos los fármacos estudiados producían un acortamiento dosis-dependiente del tiempo de contracción total, TCT (figura 25), y del tiempo hasta la contracción máxima TCM (figura 26).

En los 7 experimentos realizados (valores control: TCT: $110,43 \pm 3,46$ mseg; TCM: $38,57 \pm 1,65$ mseg), la VIL (10^{-7}M - $5 \times 10^{-5}\text{M}$) producía un acortamiento dosis-dependiente del TCT

(figura 25A : ya significativo ($p < 0,01$) para concentraciones de VIL de $10^{-6}M$) y del TCM (figura 26A), si bien el acortamiento de este último no era significativo para ninguna de las concentraciones de VIL utilizadas.

Los 7 experimentos realizados (valores control: TCT: $112,57 \pm 2,0$ mseg; TCM: $41,1 \pm 1,5$ mseg), el TRA ($10^{-7}M$ - $5 \times 10^{-5}M$) producía un acortamiento dosis-dependiente del TCT (figura 25A) $p < 0,05$ y $p < 0,005$ para concentraciones de TRA de $2,5 \times 10^{-5}M$ y $5 \times 10^{-5}M$, respectivamente) y del TCM (figura 26A : $p < 0,05$, $p < 0,01$ y $p < 0,005$ para concentraciones de TRA de $10^{-6}M$, $10^{-5}M$ y $2,5 \times 10^{-5}M$, respectivamente).

En los 8 experimentos realizados (valores control: TCT: $117,75 \pm 2,68$ mseg; TCM: $40,75 \pm 1,28$ mseg), la NOM ($10^{-7}M$ - $3 \times 10^{-5}M$) producía un acortamiento dosis-dependiente del TCT (figura 25A : significativo ($p < 0,05$) solamente para concentraciones de NOM de $5 \times 10^{-5}M$) y del TCM (figura 26A : $p < 0,05$ y $p < 0,01$ para concentraciones de NOM de $2,5 \times 10^{-5}M$ y $5 \times 10^{-5}M$, respectivamente).

En los 8 experimentos realizados (valores control: TCT: $113,5 \pm 1,15$ mseg; TCM: $39,5 \pm 1,3$ mseg), la MAP ($10^{-7}M$ - $10^{-5}M$) producía un acortamiento dosis-dependiente del TCT (figura 25B : $p < 0,05$ y $p < 0,005$ para concentraciones de MAP de $10^{-7}M$ y $10^{-6}M$, respectivamente) y del TCM (figura 26B: $p < 0,005$ para concentraciones de MAP de $10^{-6}M$).

En los 8 experimentos realizados (valores control: TCT: $108,13 \pm 1,75$ mseg; TCM: $33,63 \pm 1,1$ mseg), la MIAN (10^{-7} M - 10^{-5} M) producía un acortamiento dosis-dependiente del TCT (figura 25B : significativo ($p < 0,05$) solamente para concentraciones de MIAN de 10^{-5} M) y del TCM (figura 26B : significativo ($p < 0,05$) solamente para concentraciones de MIAN de 10^{-5} M).

En los 8 experimentos realizados (valores control: TCT: $110 \pm 1,77$ mseg; TCM: $37,13 \pm 0,82$ mseg), la LOF (10^{-7} M - 10^{-5} M) producía un acortamiento dosis-dependiente del TCT (figura 25B : $p < 0,01$ y $p < 0,005$ para concentraciones de LOF de 10^{-6} M y 10^{-5} M, respectivamente) y del TCM (figura 26B: $p < 0,05$ y $p < 0,005$ para concentraciones de LOF de 10^{-7} M y 10^{-6} M, respectivamente).

2.4. EFFECTOS SOBRE LA FRECUENCIA SINUSAL.

Como se observa en las figuras 27 - 32 , todos los fármacos estudiados producían una depresión de la frecuencia sinusal de aurículas derechas espontáneas.

En 7 aurículas derechas espontáneas (frecuencia sinusal control: $242,27 \pm 21,54$ latidos/min), la VIL (10^{-7} M - 10^{-4} M) producía una depresión dosis-dependiente de la frecuencia sinusal (figura 27 : $p < 0,05$ y $p < 0,005$ para concentraciones de VIL de 10^{-5} M y 5×10^{-5} M, respectivamente). Concentraciones de VIL de 10^{-4} M no suprimían el automatismo en ninguna de las 7 prepa-

raciones.

En 7 aurículas derechas espontáneas (frecuencia sinusal control: $188,84 \pm 76,6$ latidos/min), el TRA (10^{-7}M - 10^{-4}M) producía una depresión dosis-dependiente de la frecuencia sinusal (figura 28), que era ya muy significativa ($p < 0,005$) para concentraciones de TRA de 10^{-6}M . Concentraciones de TRA de $5 \times 10^{-5}\text{M}$ suprimían el automatismo en 3 de las 7 preparaciones, precisándose concentraciones de TRA de 10^{-4}M para suprimir el automatismo en las 4 restantes preparaciones.

En 7 aurículas derechas espontáneas (frecuencia sinusal control: $205,64 \pm 16,68$ latidos/min), la NOM (10^{-7}M - 10^{-4}M) producía una depresión dosis-dependiente de la frecuencia sinusal (figura 29 : $p < 0,05$ y $p < 0,005$ para concentraciones de NOM de 10^{-6}M y 10^{-5}M , respectivamente). Concentraciones de NOM de $5 \times 10^{-5}\text{M}$ suprimían el automatismo en 2 de las 7 preparaciones, precisándose concentraciones de NOM de 10^{-4}M para suprimir el automatismo en las 5 preparaciones restantes.

En 8 aurículas derechas espontáneas (frecuencia sinusal control: $192,68 \pm 14,51$ latidos/min), la MAP (10^{-7}M - 10^{-4}M) producía una depresión dosis-dependiente de la frecuencia sinusal (figura 30 : $p < 0,05$ y $p < 0,005$ para concentraciones de MAP de 10^{-6}M y 10^{-5}M , respectivamente). Concentraciones de MAP de $2,5 \times 10^{-5}\text{M}$ y $5 \times 10^{-5}\text{M}$ suprimían el automatismo en 3 y en 4 de las 8 preparaciones, respectivamente, precisándose

concentraciones de MAP de $10^{-4}M$ para suprimir el automatismo en la preparación restante.

En 8 aurículas derechas espontáneas (frecuencia sinusal control: $266,82 \pm 7,47$ latidos/min), la MIAN ($10^{-7}M$ - $2,5 \times 10^{-5}M$) producía una depresión dosis-dependiente de la frecuencia sinusal (figura 31: $p < 0,05$ y $p < 0,005$ para concentraciones de MIAN de $10^{-6}M$ y $10^{-5}M$, respectivamente). El automatismo era suprimido a concentraciones de MIAN de $10^{-5}M$ en 1 de las 8 preparaciones, y a concentraciones de $2,5 \times 10^{-5}M$ en las 7 restantes preparaciones.

En 8 aurículas derechas espontáneas (frecuencia sinusal control: $248,33 \pm 9,41$ latidos/min), la LOF ($10^{-7}M$ - $5 \times 10^{-5}M$) producía una depresión dosis-dependiente de la frecuencia sinusal (figura 32: $p < 0,01$ y $p < 0,005$ para concentraciones de LOF de $10^{-7}M$ y $10^{-5}M$, respectivamente). Concentraciones de LOF de $10^{-5}M$ y $2,5 \times 10^{-5}M$ suprimían el automatismo en 2 y en 5 de las 8 preparaciones, respectivamente, precisándose concentraciones de LOF de $5 \times 10^{-5}M$ para suprimir el automatismo en la preparación restante.

2.5. EFECTOS SOBRE EL TIEMPO DE RECUPERACION DEL NODO DEL SENO (TRNS).

Como se observa en las figuras 33 y 34, todos los

fármacos estudiados producían un alargamiento dosis-dependiente del tiempo de recuperación del nodo del seno (TRNS) en aurículas derechas espontáneas.

En 7 aurículas derechas espontáneas (TRNS control: $246,9 \pm 44,5$ msec), la VIL (10^{-7} M- $2,5 \times 10^{-5}$ M) producía un alargamiento dosis-dependiente del TRNS (figura 33) que era significativo ($p < 0,01$) solamente para concentraciones de VIL de $2,5 \times 10^{-5}$ M.

En 7 aurículas derechas espontáneas (TRNS control: $265,7 \pm 12,2$ msec), el TRA (10^{-7} M- $2,5 \times 10^{-5}$ M) producía un alargamiento dosis-dependiente del TRNS (figura 33 : $p < 0,05$ y $p < 0,005$ para concentraciones de TRA de 10^{-5} M y $2,5 \times 10^{-5}$ M, respectivamente).

En 7 aurículas derechas espontáneas (TRNS control: $241,43 \pm 12,2$ msec), la NOM (10^{-7} M- $2,5 \times 10^{-5}$ M) producía un alargamiento dosis-dependiente del TRNS (figura 33 : $p < 0,05$ y $p < 0,005$ para concentraciones de NOM de 10^{-7} M y 10^{-5} M, respectivamente).

En 7 aurículas derechas espontáneas (TRNS control: $328,23 \pm 15,59$ msec), la MAP (10^{-7} M- 10^{-6} M) producía un alargamiento dosis-dependiente del TRNS (figura 34), que era ya significativo ($p < 0,01$) para concentraciones de MAP de 10^{-7} M.

En 8 aurículas derechas espontáneas (TRNS control: $150,63 \pm 10,87$ mseg), la MIAN (10^{-7} M- 10^{-6} M) producía un alargamiento dosis-dependiente del TRNS (figura 34 : $p < 0,05$ y $p < 0,01$ para concentraciones de MIAN de 10^{-7} M y 10^{-6} M, respectivamente).

En 8 aurículas derechas espontáneas (TRNS control: $141,88 \pm 6,18$ mseg), la LOF (10^{-7} - 10^{-6} M) producía un alargamiento dosis-dependiente del TRNS (figura 34), que era ya significativo ($p < 0,01$) para concentraciones de LOF de 10^{-7} M.

2.6. EFECTOS SOBRE LA EXCITABILIDAD AURICULAR.

Las figuras 35 - 40 muestran las curvas de excitabilidad auricular (voltajes umbrales-duraciones del estímulo S_1) en preparaciones auriculares izquierdas de rata estimuladas a 3 Hz. En todas las gráficas aparecen representadas las curvas control, previas a la adición de los fármacos, y las obtenidas en presencia de concentraciones de los fármacos de 10^{-6} M y $2,5 \times 10^{-5}$ M. En el caso de la MAP (figura 38), también aparece representada la curva de excitabilidad obtenida para concentraciones de MAP de 10^{-5} M, por cuanto la curva correspondiente a concentraciones de MAP de $2,5 \times 10^{-5}$ M, lo es tan solo para 3 de las 8 preparaciones, por cuanto las 5 restantes resultaron inexcitables para dicha concentración del fármaco.

En las figuras 35 - 40 no se observan diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de excitabilidad control y las curvas obtenidas en presencia de concentraciones de 10^{-6} M de ninguno de los fármacos estudiados: concentraciones de este orden no modificarían la excitabilidad auricular.

Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de excitabilidad control y las curvas obtenidas en presencia de concentraciones de $2,5 \times 10^{-5}$ M de VIL (figura 35), TRA (figura 36) y NOM (figura 37). Como dato curioso se observa que la curva de excitabilidad correspondiente a NOM, $2,5 \times 10^{-5}$ M, se halla por debajo de la curva de excitabilidad control, en lugar de por encima, como cabía esperar, aunque repetimos que las diferencias no son estadísticamente significativas.

Por lo que hace a las curvas de excitabilidad obtenidas para concentraciones de $2,5 \times 10^{-5}$ M de MIAN (figura 39) y LOF (figura 40), se observa como dichas concentraciones de los fármacos producían un desplazamiento hacia arriba de las referidas curvas con respecto a las curvas control, para todas las duraciones del estímulo S_1 estudiadas, esto es, dichas concentraciones de tales fármacos aumentaban la reobase. Estos resultados indican que concentraciones de $2,5 \times 10^{-5}$ M de MIAN y LOF producen una marcada depresión de la excitabilidad

auricular, fenómeno que es mucho más llamativo en el caso de la MAP (figura 38).

2.7. EFFECTOS SOBRE LAS CONTRACCIONES LENTAS

Los efectos de LOF, MAP, MIAN, NOM, TRA y VIL sobre las contracciones lentas inducidas por isoproterenol ($10^{-6}M$) en aurículas izquierdas despolarizadas por CLK (27 mM) fueron estudiados para concentraciones de los distintos fármacos comprendidas en el rango 10^{-7} - $10^{-4}M$. Todos y cada uno de los fármacos ensayados inducían una depresión dosis-dependiente de la fuerza contráctil (figuras 41 y 42). Dicha depresión dosis-dependiente de las contracciones lentas inducidas por todos estos fármacos era revertida al aumentar la concentración de Ca^{++} en el baño.

La VIL producía una depresión dosis-dependiente de las contracciones lentas en 5 aurículas izquierdas despolarizadas (figura 41), reduciéndose la fuerza contráctil al $64,3 \pm 8,6\%$ de la fuerza contráctil control ($135 \pm 6,9$ mg), para concentraciones de VIL de $10^{-4}M$, pese a lo cual esta reducción no alcanzaba significación estadística ($p > 0,05$), aunque estaba próxima a ella. La falta de significación estadística pudiera estar en relación con el número de experimentos realizados, relativamente exiguo, además, claro está, de con la menor capacidad de la VIL, frente a la del resto de los fármacos ensaya-

dos, para deprimir las contracciones lentas.

El TRA producía una depresión dosis-dependiente de las contracciones lentas en 6 aurículas izquierdas despolarizadas (figura 41), reduciéndose la fuerza contráctil, para concentraciones de TRA de $10^{-4}M$, al $37,29 \pm 4,16\%$ de la fuerza contráctil control ($147,5 \pm 6,9$ mg). Dicha depresión dosis-dependiente de las contracciones lentas era ya significativa ($p < 0,05$), y muy significativa ($p < 0,005$), para concentraciones de TRA de $10^{-6}M$ y $10^{-5}M$, respectivamente.

La NOM producía una depresión dosis-dependiente de las contracciones lentas en 5 aurículas izquierdas despolarizadas (figura 41), reduciéndose la fuerza contráctil, para concentraciones de NOM de $5 \times 10^{-5}M$, al $24,2 \pm 2,4\%$ de la fuerza contráctil control ($186 \pm 6,1$ mg). Dicha depresión dosis-dependiente de las contracciones lentas era casi significativa ($p > 0,05$) para concentraciones de NOM de $10^{-6}M$, y significativa ($p < 0,01$), y muy significativa ($p < 0,005$), para concentraciones de NOM de $10^{-5}M$ y $2,5 \times 10^{-5}M$, respectivamente.

La MIAN producía una depresión dosis-dependiente de las contracciones lentas en 8 aurículas izquierdas despolarizadas (figura 42), reduciéndose la fuerza contráctil, para concentraciones de MIAN de $5 \times 10^{-5}M$, al $11,8 \pm 1,7\%$ de la fuerza contráctil control ($190,6 \pm 9,8$ mg), y suprimiéndose toda actividad contráctil para concentraciones de MIAN de $10^{-4}M$. Dicha

depresión dosis-dependiente de las contracciones lentas era significativa ($p < 0,01$) para concentraciones de MIAN iguales o superiores a $2,5 \times 10^{-5} M$.

La LOF producía una depresión dosis-dependiente de las contracciones lentas en 6 aurículas izquierdas despolarizadas (figura 42), reduciéndose la fuerza contráctil, para concentraciones de LOF de $5 \times 10^{-5} M$, al $13,8 \pm 8,2\%$ de la fuerza contráctil para concentraciones de LOF de $10^{-4} M$. Dicha depresión dosis-dependiente de las contracciones lentas era casi significativa ($p \geq 0,05$) para concentraciones de LOF de $10^{-6} M$ y muy significativa ($p < 0,005$) para concentraciones de LOF de $10^{-5} M$.

La MAP producía una depresión dosis-dependiente de las contracciones lentas en 6 aurículas izquierdas despolarizadas (figura 42), reduciéndose la fuerza contráctil al $14,5 \pm 2,3\%$ de la fuerza contráctil control ($177,5 \pm 4,9$ mg), para concentraciones de MAP de $2,5 \times 10^{-5} M$, y suprimiéndose toda actividad contráctil para concentraciones de MAP de $5 \times 10^{-5} M$. Dicha depresión dosis-dependiente de las contracciones lentas era ya significativa ($p < 0,01$), y muy significativa ($p < 0,005$), para concentraciones de MAP de $10^{-7} M$ y $10^{-6} M$, respectivamente.

2.8. EFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DE LA VIL EN FIBRAS MUSCULARES AURICULARES DE RATA.

Los efectos electrofisiológicos de la VIL, en un rango de concentraciones comprendido entre $10^{-6}M$ y $10^{-4}M$, fueron estudiados en 10 aurículas de rata. Los resultados obtenidos aparecen en la Tabla 11. La exposición de las preparaciones a cada concentración de VIL era de 30 minutos. Durante la perfusión del fármaco se observaba una prolongación dosis-dependiente de las DPA_{50} y DPA_{90} , que alcanzaba valores ya significativos ($p < 0,05$) para concentraciones de VIL de $10^{-4}M$ y $10^{-5}M$, respectivamente. La perfusión con VIL también inducía una depresión dosis-dependiente de APA y V_{max} , ya significativas ($p < 0,05$) para concentraciones de VIL $\geq 10^{-5}M$, que se acompañaba de una despolarización de la membrana también significativa ($p < 0,05$).

2.9. EFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DE LA MAP EN FIBRAS MUSCULARES AURICULARES DE RATA.

Los efectos electrofisiológicos de la MAP, en un rango de concentraciones comprendido entre $10^{-7}M$ y $5 \times 10^{-5}M$, fueron estudiados en 11 aurículas de rata. Los resultados obtenidos aparecen en la Tabla 12. La exposición de las preparaciones a cada concentración de MAP era de 30 minutos. Durante la perfusión del fármaco se observaba una prolongación dosis-dependiente de las DPA_{50} y DPA_{90} , que alcanzaba valores ya significativos ($p < 0.05$) a concentraciones $\geq 10^{-6}M$. A estas concentraciones la MAP también inducía una ya significativa depresión dosis-dependiente de APA ($p < 0.05$) y V_{max} ($p < 0.01$), que se acompañaba de una despolarización de la membrana ($p < 0.05$). Tras 10 minutos de iniciarse la perfusión con $5 \times 10^{-5}M$ las fibras se hacían inexcitables y el potencial de reposo se desplazaba hasta -73.3 ± 2.0 mV.

2.9. EFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DE LA MIAN EN FIBRAS MUSCULARES AURICULARES DE RATA.

Los efectos electrofisiológicos de la MIAN, en un rango de concentraciones comprendido entre $10^{-7}M$ y $10^{-4}M$, fueron estudiados en 10 aurículas de rata. Los resultados obtenidos aparecen en la Tabla 13. La exposición de las preparaciones a cada concentración de MIAN era de 30 minutos. Durante la perfusión del fármaco se observaba una prolongación dosis-dependiente de las DPA_{50} y DPA_{90} , que alcanzaba valores significativos a concentraciones $\geq 10^{-7}M$. La perfusión con MIAN también inducía una depresión dosis-dependiente de APA y V_{max} , ya significativas ($p < 0.05$ y $p < 0.005$, respectivamente) para concentraciones de MIAN $\geq 5 \times 10^{-5}M$, que se acompañaba de una despolarización de la membrana también significativa ($p < 0.05$).

3. COMPARACION DE LOS EFECTOS INHIBITORIOS DE MAP, MIAN, LOF, AMOX, NOM, TRA Y VIL.

En la Tabla 14 se muestran los IC_{50} de los fármacos ensayados sobre la frecuencia sinusal, la fuerza contráctil en aurículas derechas espontáneas y en aurículas izquierdas estimuladas y sobre las contracciones lentas inducidas por el isoproterenol en aurículas parcialmente despolarizadas por adición de Tyrode hiperpotásico. De acuerdo con ello, el orden de potencia sería, en orden decreciente: mianserina = meprotilina = lofepramina = amoxapina > nomifensina = trazodone > viloxazina.

IV. DISCUSION

En esta Tesis Doctoral hemos estudiado y comparado sobre bases equimoleculares en la aurícula aislada de rata los efectos electromecánicos de 7 modernos antidepresivos : amoxapina, mianserina, maprotilina, lofepramina, nomifensina, viloxacina y trazodone. Nuestros resultados indican que todos ellos:

- a) Deprimen la contractilidad, así como las velocidades máximas de contracción ($+df/dt_{max}$) y de relajación ($-df/dt_{max}$); además prolongan el tiempo para la contracción máxima y el tiempo total de contracción,
- b) enlentecen la frecuencia sinusal y prolongan el tiempo de recuperación del nodo del seno,
- c) a concentraciones que no modifican el potencial de reposo celular deprimen las características de la fase 0 del potencial de acción auricular (amplitud y V_{max}) y la excitabilidad auricular,
- d) prolongan la duración del potencial de acción y del PRE,
- e) deprimen las respuestas eléctricas y mecánicas cardíacas lentas inducidas en fibras parcialmente despolarizadas.

Estos resultados son similares a los previamente descritos con la imipramina en la aurícula de rata (MANZANARES y TAMARGO, 1983; MATSUO, 1967), músculo ventricular de cobaya (GARCIA DE JALON y cols., 1978; ISENBERG y TAMARGO, 1985) y de vaca (RODRIGUEZ y TAMARGO, 1980) y en fibras de Purkinje (RAWLING y FOZZARD, 1979; RODRIGUEZ y TAMARGO,

1980; WELD y BIGGER, 1980), así como a los descritos con desipramina (BRENNAN, 1980; TAMARGO y cols., 1979) y clorimipramina (TAMARGO y RODRIGUEZ, 1979) o con algunos neurolépticos (ARITA y SURAWICZ, 1973; LANGSLET y cols., 1971; STIMMEL, 1979). Esta similitud de resultados demuestra que todos los antidepresivos tricíclicos/heterocíclicos ejercen acciones cardiodepresivas cualitativamente similares, existiendo entre ellos diferencias meramente cuantitativas. Así, de este estudio comparativo podemos concluir que el orden de potencia cardiodepresora de estos fármacos sería: mianserina = maprotilina = lofepramina = amoxapina > nomifensina = trazodone > viloxazina. Este orden sugeriría, a priori, que los compuestos tricíclicos (AMOX, LOF) y tetracíclicos (MAP y MIAN) serían más cardiodepresores que los compuestos no-tri/tetracíclicos (NOM, TRA y VIL).

Para el estudio de los efectos electrofisiológicos en los potenciales de acción auriculares se seleccionaron tres de los fármacos más activos, MAP, MIAN y AMOX, y el menos potente, VIL. Se excluyó a la LOF, toda vez que los efectos electrofisiológicos de su metabolito principal, la desmetilimipramina, ya habían sido estudiados por nuestro grupo (TAMARGO y cols., 1979). Los cuatro fármacos inducían una depresión dosis-dependiente de la amplitud y V_{max} del potencial de acción sin modificar el potencial de membrana de reposo, lo que sugería que inhibían la activación de

la corriente rápida de entrada de sodio (I_{Na} , NOBLE, 1979; TRAUTWEIN, 1973; WEIDMANN, 1955), exhibiendo en fibras musculares auriculares de rata propiedades antiarrítmicas tipo I (VAUGHAN-WILLIAMS, 1970), previamente propuestas para IMI (BIGGER y cols., 1977; RODRIGUEZ y TAMARGO, 1980). A concentraciones elevadas estos fármacos también despolarizan el potencial de reposo celular, lo que conduciría a una inactivación parcial de la I_{Na} (WEIDMANN, 1955) que sería responsable parcial de la marcada depresión de la fase 0 que aparece en estas situaciones experimentales con todos los ANG estudiados. Esta despolarización del potencial de membrana sugiere que a concentraciones tóxicas estos fármacos serían capaces de disminuir la corriente tiempo-independiente de salida de K (I_{K_1}). De hecho, ISENBERG y TAMARGO (1985) utilizando en miocitos ventriculares aislados de cobaya técnicas de clamp de voltaje pudieron demostrar que la imipraina inhibía esta corriente iónica.

MANZANARES y TAMARGO (1983) demostraron por vez primera, que en la aurícula aislada de rata la administración crónica de imipramina producía una depresión de la I_{Na} y potenciaba la acción cardiodepresora de este fármaco sobre esta corriente iónica. Sin embargo, en esta Tesis Doctoral hemos podido demostrar que esto no sucede en animales pretratados crónicamente con AMOX siguiendo un diseño similar al utilizado con la imipramina. A diferencia de ésta, la

AMOX: 1) no modificaba (con excepción del PRE) tras 24 días de tratamiento, los valores control de los parámetros electrofisiológicos auriculares estudiados, 2) La administración de AMOX en fibras procedentes de animales pretratados potenciaba la depresión de la excitabilidad y la prolongación del PRE con respecto a los cambios observados en aurículas procedentes de animales no-tratados; igualmente, en fibras pretratadas, la AMOX aumentaba el cociente PRE/DPA, cosa que no sucedía en fibras procedentes de animales no-tratados. Sin embargo, estos cambios tan solo alcanzaban significación estadística con concentraciones de AMOX $>10^{-5}M$, que equivaldrían a niveles tóxicos de este fármaco.

Por otro lado, nuestros fármacos prolongan la duración de las fases 2 y 3 del potencial de acción, produciendo un enlentecimiento de la repolarización auricular que se manifiesta por una prolongación de la DPA medida tanto al 50% como al 90% de repolarización. Esta prolongación podría atribuirse a (CARMELIET y VEREECKE, 1979; NOBLE, 1979):

A. Un aumento de la corriente lenta de entrada de Ca (ICa).

Sin embargo, nuestros resultados indican que los ANG no solo no aumentan, sino que deprimen esta corriente iónica. A favor de esta inhibición está: a) deprimen la contractilidad en fibras incubadas en solución nutritiva normal, así como las contracciones lentas inducidas

por el isoproterenol en fibras auriculares previamente despolarizadas por altas concentraciones de K. EN estas condiciones, el potencial de membrana se despolariza hasta -45 mV, por lo que la I_{Na} se encuentra totalmente inactivada (WEIDMANN, 1955) y las fibras se hacen totalmente inexcitables (PAPPANO, 1970). En estas condiciones la adición de isoproterenol, fármaco que aumenta la g_{Ca} (REUTER, 1974), facilita la aparición de potenciales de acción y de contracciones lentas, Ca-dependientes (PAPPANO, 1970; TAMARGO y cols., 1979) que son bloqueadas específicamente por antagonistas del Ca (FLECKENSTEIN, 1983). Por tanto, el hallazgo de que los ANG deprimen las respuestas cardíacas lentas sugeriría que inhiben la activación de la I_{Ca} . En estos experimentos la comparación de las IC_{50} (concentración de fármaco necesaria para inhibir en un 50% la contracción lenta) demostraba que MAP, LOF, MIAN, NOM y TRA exhibían una potencia similar, siendo superiores a la AMOX y ésta a su vez a la VIL; por tanto, estos dos fármacos serían los que menor potencia inhibidora de la I_{Ca} presentan. b) Los datos obtenidos en células aisladas utilizando la técnica del clamp de voltaje indican que la IMI inhibe la I_{Ca} (ISENBERG y TAMARGO, 1985). c) La IMI inhibe el flujo de entrada de ^{45}Ca en fibras musculares ventriculares (BARRIGON y cols., 1983), lo que unido a la inhibición

de la ICa reduciría la $[Ca]_i$ libre intracitoplasmática
d) Los ANG deprimen la contractilidad tanto en preparacio-
nes cardíacas aisladas como en animales anestesiados
o en pacientes deprimidos (MARSHALL y FORKER, 1982;
STIMMEL, 1979).

Dado que la despolarización de las células
de los nodos senoauricular y aurículo-ventricular (A-V)
es Ca-dependiente (NOBLE, 1979; TRAUTWEIN, 1973), la
inhibición de la ICa producida por los ANG permitiría
explicar no sólo la depresión de la contractilidad que
producen, sino también la bradicardia y asistolia, así
como el enlentecimiento de la velocidad de conducción
a través del nodo A-V y la prolongación del PR que aparecen
durante la intoxicación con estos fármacos (BIGGER y
cols., 1977; GIARDINA y cols., 1979; ISENBERG y TAMARGO,
1985; KANTOR y cols., 1975; FEKETE y BORSY, 1964; MARSHALL
y FORKER, 1982; SCHMITT y cols., 1970; VORHA, 1974).
El enlentecimiento de la conducción A-V podría a su
vez interrumpir la recirculación del impulso en taquicar-
dias supraventriculares reciprocantes que utilizan el
nodo A-V como parte del circuito, y enlentecer la frecuen-
cia ventricular en pacientes con flutter y fibrilación
auricular (BIGGER y cols., 1978; ISENBERG y TAMARGO,
1985). Por tanto, pensamos que la acción antiaritmica/pro-
aritmica atribuida a los ANG podría atribuirse a su

a su capacidad para inhibir, no sólo la INa , sino también la ICa .

Con la AMOX pudimos comprobar que sus efectos inotrópicos negativos eran además dependientes de la frecuencia de estimulación, de tal forma que su acción cardiodepresora era más marcada a frecuencias auriculares rápidas que a frecuencias lentas. Idénticos resultados han sido obtenidos con imipramina (RODRIGUEZ y TAMARGO, 1980) y desmetilimipramina (TAMARGO y cols., 1979). Estos resultados sugieren que in vivo, situación en la que los ATC inducen una taquicardia sinusal, estaría potenciada su acción inotrópica negativa, lo que ayudaría a comprender la mayor frecuencia de aparición de insuficiencia cardíaca en pacientes deprimidos con cardiopatía previa (BIGGER y cols., 1978; MARSHALL y FORKER, 1982; STIMMEL, 1979; VOHRA, 1974).

- B. Inhibir la corriente de salida de K (IX_1) responsable de la repolarización ventricular (GIEBISH y WEIDMANN, 1971). De hecho: 1) en nuestros experimentos los ANG prolongan más marcadamente la DPA_{90} que la DPA_{50} . 2) ISENBERG y TAMARGO (1985) también demostraron que la IMI deprimía la IK_1 en miocitos aislados de cobaya. 3) En corazones perfundidos de rata, la imipramina reduce el flujo de salida de ^{42}K (LANGSLET y cols., 1971). Sin embargo desconocemos si este efecto es debido a una acción directa

del fármaco sobre la IK_1 o si dado que la IX_1 está parcialmente activada por la ICa (CARMELIET y VEREECKE, 1979; ISENBERG, 1977a,b), la depresión de la IX_1 sería en parte consecuencia de la depresión de la ICa que los ANG producen. En el caso de la AMOX la prolongación de la DPA parecería ser consecuencia de su capacidad para inhibir la IX_1 ; a favor de esta hipótesis está el hecho de que ya a concentraciones terapéuticas prolonga la DPA_{90} y que en nuestros experimentos sea uno de los fármacos que menos deprimen las contracciones lentas (y por tanto, la ICa).

1. CORRELACION ENTRE NUESTROS RESULTADOS Y OTROS ESTUDIOS

Siempre es difícil comparar los resultados obtenidos in vitro con aquellos obtenidos in vivo. Una forma de obviar estos problemas in vitro es utilizar un amplio rango de concentraciones que incluyan aquellas a las que el fármaco no produce ningún efecto, hasta aquellas a las que los efectos del fármaco son máximos. En nuestros estudios hemos utilizado un amplio rango de concentraciones ($10^{-7}M$ - $10^{-4}M$), que pensamos permiten reproducir los efectos correspondientes a dosis terapéuticas ($10^{-7}M$ - $10^{-6}M$: 50-300 ng/ml) y tóxicas ($>10^{-5}M$) de los ANG.

Así, a concentraciones equivalentes a las concentraciones plasmáticas terapéuticas, la AMOX (BOUTELLE, 1980;

JUE y cols., 1982) y la MAP (EDWARDS y GOLDIE, 1983; FISCHBACH 1974; GRUTER y POLDINGER, 1982; LUSCOMBE y cols., 1980; MONTGOMERY y cols., 1980) deprimían la amplitud y Vmax del potencial de acción. Esto no sucedía con la MIAN (BURROWS y cols., 1978a; DENCKER y cols., 1982) o la VIL (CASE y DPHIL, 1975). Estos resultados concuerdan con la observación de que a dosis terapéuticas la MAP, pero no la MIAN (EDWARDS y GOLDIE, 1983; GHOSH, 1981) o la VIL (BAYLISS y cols., 1974), enlentece la velocidad de conducción intracardiaca. Más aún, los efectos antiarrítmicos de la MAP (GRÜTER, 1972; MIELKE y cols., 1979; RAEDER y cols., 1979) aproximarían más que alejarían a este fármaco del perfil cardiovascular de los ATC (COCCARO y SIEVER, 1985). De hecho, tras su administración i.v., la MAP producía modificaciones en la conducción intracardiaca cuantitativamente menores que las de la IMI, pero no desdeñables (BRORSON y WENNERBLUM, 1982).

Las acciones electrofisiológicas de la AMOX observadas en esta Tesis Doctoral podrían explicar el flutter auricular (ZAVODNICK, 1981) o los extrasístoles auriculares (ORTIZ y JOSEF, 1983) descritos con dosis terapéuticas de AMOX. La pobre acción de la AMOX sobre las contracciones lentas parece difícil de reconciliar con la aparición de bloqueo A-V de primer grado observado por SMITH y AYD (1981); sin embargo, estos autores medían el intervalo PR del ECG,

por lo que no se puede descartar que este efecto fuera en parte debido al enlentecimiento de la conducción intra-auricular inducido por el fármaco.

Nuestro hallazgo de que a concentraciones similares a las terapéuticas la MIAN no modificaba la amplitud y V_{max} del potencial de acción estaría en consonancia con el hecho de que en clínica este fármaco parece mostrar un perfil cardiovascular más favorable que el de los ATC (HORWELL, 1985), no habiéndose descrito trastornos de la conducción cardíaca ni arritmias en pacientes que reciben dosis terapéuticas del fármaco (COPPEN y KOPERA, 1978; CROME y NEWMAN, 1977; DRYKONINGEN y cols., 1978; JANSEN y cols., 1977; KOPERA y SCHENK, 1977). MONTGOMERY y cols. (1978b) estudiaron 14 pacientes que recibían dosis terapéuticas de MIAN sin detectarse depresión de la contractilidad, lo que si sucedía con la IMI, lo que concuerda con los datos obtenidos por DELFT y cols. (1975) en el perro consciente, en el que el efecto inotrópico negativo de la MIAN era menor que el de la IMI.

La VIL mostraría en clínica un perfil de efectos indeseables cardiovasculares más favorable que el de los ATC (BAN y cols., 1980; BLACKWELL, 1982; PINDER y cols., 1977; SEBJANIC y GROMBEIN, 1982). En la revisión de la literatura realizada por nosotros, no hemos encontrado

ningún caso de trastorno de la conducción ni arritmia severos, si bien la VIL induce con frecuencia leve taquicardia (más bien relacionada con su efecto "tipo-anfetamina" que con su débil acción antimuscarínica) y, en algún caso, leve hipotensión ortostática. Ello se halla de acuerdo con nuestros resultados, en los que la VIL demostraba la menor potencia cardiodepresora de todos los fármacos evaluados, no modificando las características de los potenciales de acción auriculares a concentraciones equivalentes a las concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Ahora bien, dadas las elevadas concentraciones plasmáticas de estos fármacos alcanzados tras intoxicaciones agudas (>1000 ng/ml), y como quiera que a concentraciones equivalentes ($\geq 3 \times 10^{-6}$ M) AMOX, MAP y MIAN (tal vez la excepción relativa sería VIL) ejercen un potente efecto cardiodepresor directo, cabría esperar que dichos fármacos produjesen efectos cardiovasculares tóxicos similares a los de los ATC. Ello está de acuerdo con ciertas evidencias clínicas. Así, BOCK y cols. (1982) describieron un caso de bloqueo incompleto de rama derecha del haz de His inducido por la AMOX, y CROME y NEWMAN (1979c) describieron bloqueo cardíaco y asistolia en intoxicaciones agudas mortales por MAP. GREEN y KENDALL-TAYLOR (1977) describieron una intoxicación combinada por MIAN, nitrazepam y diazepam en la que se evidenció bloqueo cardíaco de primer grado

(PR > 280 mseg), si bien la evidencia acumulada sugiere que las intoxicaciones agudas por MIAN serían menos severas que las producidas por ATC (CROME, 1982). La casuística de intoxicaciones agudas por VIL es muy limitada, lo que impide comparar nuestros resultados con las observaciones clínicas.

Los efectos cardiodepresores de la LOF serían posiblemente similares a los de los ATC, ya que su administración continuada produce niveles plasmáticos estables de DMI varias veces superiores a los de la LOF, y la DMI es al menos tan potente como la IMI en fibras musculares ventriculares de cobaya (TAMARGO y cols., 1979). Por todo ello, es difícil admitir la afirmación (OBERMAIR y WEGENER, 1978) de que la LOF tiene menor cardiotoxicidad que los ATC, máxime cuando dicha afirmación viene avalada por evidencias muy pobres, tanto en animales de experimentación (SÖGREN 1979; STALHANDSKE, datos no publicados) como en humanos (STERN y cols., 1985 en 5 voluntarios sanos). De los 19 casos de intoxicación aguda por LOF publicados por el laboratorio fabricante (LOFEPRAMINE, Reports on suicidal attempts) tan solo en 3 de los casos se determinaron niveles plasmáticos de LOF (95-394 ng/ml) y de DMI (43-235 ng/ml), observándose que éstos eran muy inferiores a los niveles correspondientes a intoxicación grave, lo que podría explicar la ausencia de efectos indeseables cardiovasculares severos en este

estudio.

Nuestros datos sugieren que la NOM junto con el TRA ocuparían una posición intermedia en lo que a su potencia cardiodepresora se refiere. Ello concuerda con los datos obtenidos con NOM en experimentación animal (BIAMINO y cols., 1975; BURROWS y cols., 1978b; GARATTINI, datos no publicados; HOFFMANN, 1973), estudios electrofisiológicos en humanos (BURROWS y cols., 1978a) y la ausencia de trastornos de la conducción y/o arritmias graves en intoxicaciones agudas por el fármaco (COCCARO y SIEVER, 1985; CROME, 1982; GARNIER y cols., 1982; STONIER, 1984).

Igualmente, nuestros resultados concuerdan con los obtenidos con dosis terapéuticas de TRA en experimentación animal (LAROCHELLE y cols., 1979; GOMOLL y BYRNE, 1981) y en humanos (BRANCONNIER y COLE, 1981; BURGESS y cols., 1982; HAYES y cols., 1983) en los que se demostraba que a dosis terapéuticas este fármaco no modificaba la conducción intracardiaca o la contractilidad, ni inducía arritmias cardíacas. Diversos autores (COCCARO y SIEVER, 1985; HENRY y ALI, 1983; KULIG, 1986; LESAR y cols., 1983) sugieren que aún en intoxicaciones agudas por TRA no aparecerían alteraciones cardiovasculares importantes; más aún, HENRY y cols. (1983, datos no publicados) indican que dos pacientes con niveles plasmáticos de TRA de 15.000 y 19.000 ng/ml

a la admisión, tan solo presentaban somnolencia y ataxia, pero no síntomas cardiovasculares. Sin embargo, IRWIN y SPAR (1983) observaron un bloqueo A-V de primer grado en un paciente digitalizado que recibía dosis terapéuticas de TRA, y RAUSCH y cols., (1984) un bloqueo A-V completo con ritmo idioventricular tras la administración de 50 mg de TRA en paciente geriátrico cardíopata. Finalmente, JANOWSKI y cols. (1983) sugirieron que el TRA aumentaba la irritabilidad ventricular al observar que el TRA agravaba la extrasistolia ventricular preexistente en dos pacientes con prolapso mitral.

2. POSIBLES IMPLICACIONES CLÍNICAS DE ESTOS RESULTADOS

Los resultados de esta Tesis Doctoral indican que, in vitro, algunos de los nuevos antidepresivos etiquetados de no-cardiodepresores (MIAN, MAP y LOF) exhibían potentes acciones cardiodepresoras similares a las descritas previamente con la imipramina (MANZANARES y TAMARGO, 1983; RAWLING y FOZZARD, 1979; RODRIGUEZ y TAMARGO, 1980; WELD y BIGGER, 1980), desipramina (TAMARGO y cols., 1979) y clorimipramina (TAMARGO y RODRIGUEZ, 1979). La pregunta es ¿porqué in vivo las observaciones clínicas sugieren que estos nuevos antidepresivos no son cardiodepresores o podrían ser más seguros que los ATC en lo que se refiere a sus efectos

indeseables cardiovasculares?

1. Una posibilidad es que el orden de potencia cardiodepresora dependa de la especie estudiada, siendo el hombre menos sensible que la rata. Cabría también considerar la existencia de diferencias en la afinidad del músculo cardíaco de las distintas especies por los distintos ANG, diferencias en su biotransformación que conducirían a la producción de distintos porcentajes de metabolitos posiblemente activos y, finalmente, diferencias en los efectos cardíacos indirectos-reflejos (HOLLISTER, 1978; MARSHALL y FORKER, 1982; STIMMEL, 1979). Sin embargo, pensamos que estas posibilidades no parecen jugar un papel importante, ya que la evidencia clínica hasta ahora acumulada guarda una no desdeñable correlación con los resultados por nosotros obtenidos.
2. Otra explicación es que existan diferencias reales tanto in vitro como in vivo, pero que in vivo los efectos cardiodepresores puedan ser enmascarados por: a) efectos indirectos centrales y/o periféricos de estos fármacos. Así, los efectos depresores directos de estos fármacos sobre el nodo senoauricular pueden ser contrarrestados por sus efectos anticolinérgicos y simpaticolíticos, lo que permite explicar por qué a dosis terapéuticas no se observa ninguna depresión o incluso aparece una

clara taquicardia tras la administración de estos fármacos (HOLLISTER, 1978; MARSHALL y FORKER, 1982). b) por las diferencias existentes en la afinidad de los distintos fármacos por el tejido cardíaco o, c) por los efectos de sus distintos metabolitos (HOLLISTER, 1978; MARSHALL y FORKER, 1982; STIMMEL, 1979). A este respecto, es evidente que los diversos metabolitos, algunos cardioactivos, varían en su concentración plasmática según la especie y la dosis de fármaco administrada.

3. Finalmente, pensamos que estos fármacos pueden aparentar ser más seguros que los ATC debido a que estos últimos continúan siendo, al cabo de más de 20 años, los de primera elección en el tratamiento de la mayoría de los pacientes deprimidos, por lo que la experiencia con los ANG es aún limitada, o cuando menos, muy inferior a la que se tiene con los ATC. Por tanto, pensamos que hasta que estos nuevos fármacos ANG no hayan sido utilizados en masas más amplias de población, y en particular en pacientes de alto riesgo (p.ej. con infarto de miocardio, con alteraciones previas de la conducción intracardíaca) no sabremos a ciencia cierta si realmente estos compuestos presentan menores riesgos cardiovasculares que los ATC.

V. CONCLUSIONES

1. En esta Tesis Doctoral hemos estudiado y comparado sobre bases equimoleculares los efectos electromecánicos de un amplio rango de concentraciones (10^{-7} M- 10^{-4} M) de 7 anti-depresivos (amoxapina, mianserina, maprotilina, lofepramina, nomifensina, viloxacina y trazodone) en la aurícula aislada de rata.
2. Todos los fármacos ensayados producían tanto en aurículas derechas espontáneas como en aurículas izquierdas estimuladas a frecuencia constante, una depresión de la contractilidad, siendo el orden de potencia de estos efectos inotrópicos negativos: mianserina = maprotilina = amoxapina = lofepramina > nomifensina = trazodone > viloxacina. En aurículas izquierdas estimuladas, este efecto inotrópico negativo se acompañaba de una depresión de las velocidades máximas de contracción (+df/dtmax) y de relajación (-df/dtmax), prolongándose además el tiempo para la contracción máxima y el tiempo total de contracción.
3. En aurículas derechas espontáneas estos fármacos enlentecen la frecuencia sinusal, siendo el orden de potencia de estos efectos cronotrópicos negativos: mianserina = maprotilina = lofepramina > amoxapina > nomifensina = trazodone > viloxacina.

4. También se observaba una prolongación del tiempo de recuperación del nodo del seno, siendo el orden de potencia: mianserina = maprotilina = lofepramina = amoxapina > nomifensina = trazodone > viloxacina.
5. En aurículas despolarizadas por 27 mM de K y estimuladas a 0.12 Hz, estos fármacos deprimían las contracciones lentas inducidas tras la adición de isoproterenol. El orden de potencia en este caso era: mianserina = maprotilina = lofepramina = nomifensina = trazodone > amoxapina > viloxacina.
6. El estudio de los efectos producidos por maprotilina, mianserina, viloxacina y amoxapina sobre los potenciales de acción rápidos, Na-dependientes, registrados en fibras auriculares indicaban que a concentraciones a las que no se modificaba el potencial de reposo celular, estos cuatro fármacos producían una depresión de las características de la fase 0 del potencial de acción (amplitud y Vmax) que se correlacionaba con una depresión paralela en la excitabilidad auricular. Estos resultados sugieren que estos fármacos inhiben la activación de la corriente rápida de entrada de Na en fibras musculares auriculares.
7. Además de esta depresión de la fase 0 del potencial de acción, estos fármacos producían un enlentecimiento

en la velocidad de repolarización. Este enlentecimiento, posiblemente relacionado con una depresión de la corriente de salida de K, era el responsable de la prolongación de la duración del potencial de acción y se acompañaba de una prolongación del periodo refractario efectivo.

8. El pretratamiento con amoxapina (10 mg/Kg i.p. durante 24 días), a diferencia de los resultados obtenidos previamente por nosotros con la imipramina, no potenciaba la depresión de la fase 0 del potencial de acción auricular.
9. Todos estos resultados son similares a los previamente descritos con otros antidepresivos tricíclicos lo que sugiere que todos los antidepresivos tricíclicos/heterocíclicos ejercerían acciones cardiodepresoras cualitativamente similares, existiendo entre ellos diferencias meramente cuantitativas. Esta Tesis Doctoral nos permite concluir que el orden general de potencia cardiodepresora de los fármacos ensayados sería: mianserina = maprotilina = lofepramina = amoxapina > nomifensina = trazodone > viloxazina. Este orden sugeriría, a priori, que los compuestos tricíclicos (amoxapina, lofepramina) y tetracíclicos (maprotilina, mianserina) serían más cardiodepresores que los compuestos no-tri/tetracíclicos (nomifensina, trazodone y viloxazina).

TABLA 1

ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS Y HETEROCICLICOS MAS FRECUENTEMENTE UTILIZADOS. SE HAN EXCLUIDO AQUELLOS PREPARADOS COMERCIALES ASOCIACION DE FARMACOS ANTIDEPRESIVOS CON OTROS PSICOTROPOS.

<u>NOMBRE GENERICO</u>	<u>NOMBRE COMERCIAL</u>
1. Derivados de la dibenzoazepina:	
Clorimipramina	Anafranil (Geigy)
Desipramina	
Imipramina	Tofranil y Tofranil Pamoato (Geigy)
Imipramina-N-Óxido	Imiprex (Lasa)
Lofepramina	Deftan (Merck-Igoda)
Metapramina	
Opipramol	
Trimipramina	Surmontil (Rhône-Poulenc)
2. Derivados del dibenzocicloheptadieno:	
Amitriptilina	Tryptizol (Merck, Sharp & Dohme)
Amineptina	Survector (Servier)
Butriptilina	
Nortriptilina	Martimil (Alonga)
Noxiptilina	
3. Derivados del dibenzocicloheptatrieno:	
Protriptilina.	
4. Derivados de la dibenzoxepina:	
Doxepina	Sinequan (Pfizer)
5. Derivados de la dibenzodiazepina:	
Dibencepina	
Propicepina	
6. Derivados del dihidroantraceno:	
Melitracén	
7. Derivados de la dibenzotiepina:	
Dosulepina o dotiepina	
8. Derivados de la acridina:	
Dimetacrina	

TABLA 1 (Continuación)

<u>NOMBRE GENERICO</u>	<u>NOMBRE COMERCIAL</u>
9. Derivados de la dibenzo-oxazepina: Amoxapina	Demolox (Lederle- Cyanamid)
10. Derivados de la isoquinolina: Nomifensina	
11. Derivados de la triazolopiridina: Trazodone	Tombran (Fher)
12. Derivados indólicos: Iprindol	
13. Derivados de la piperazina-azepina: Mianserina	Lantanon (Organon)
14. Derivados del dibenzobicyclooctadieno: Maprotilina	Ludiomil (Ciba)
15. Otros fármacos antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos: Viloxacina	Vivarint (Ici-Far- ma)
Quinupramina	Quinuprine (Sideta)
Minaprina	Isopulsan (Clin-Midy)
Bupropión	
Zimelidina	
Norzimelidina	
Paroxetina	
Citalopram	
Fluoxetina	
Fluvoxamina	

TABLA 2

OBSERVACIONES FARMACOLOGICAS QUE AVALAN LAS TEORIAS MONOAMINERGICAS DE LA DEPRESION.

1. Fármacos que potencian la transmisión monoaminérgica central y atenúan los síntomas depresivos y/o inducen hipomanía:
 - 1.1. Precursores de monoaminas
 - 5-hidroxitriptófano (VAN PRAAG, 1978)
 - Levodopa (BALDESSARINI, 1985; MURPHY y cols. 1973; GOODWIN y cols. 1976).
 - 1.2. Inhibidores de monoamino-oxidasas (DAVIS, 1980; ROBINSON y cols. 1978).
 - 1.3. Inhibidores de la recaptación neuronal de monoaminas: antidepressivos tricíclicos clásicos (DAVIS, 1980).
2. Fármacos que inhiben la transmisión monoaminérgica central e inducen o agravan síntomas depresivos y/o alivian síntomas maníacos.
 - 2.1. Depletors de los depósitos de monoaminas: reserpina (DAVIS, 1980; WEINER, 1980) y tetrabenazina (DAVIS, 1980).
 - 2.2. Propranolol y otros bloqueantes beta-adrenérgicos (DAVIS, 1980).
 - 2.3. Inhibidores de la síntesis de monoaminas.
 - alfa-metilparatirosina (BRODIE y cols. 1971)
 - paraclorofenilalanina
 - 2.4. Alfa-metildopa (BUNNEY y DAVIS, 1965).

TABLA 3

EFFECTOS DE ALGUNOS ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS CLASICOS Y AMOX, LOF, MAP, MIAN, NOM, TRA Y VIL SOBRE LA RECAPTACION NEURONAL DE MONOAMINAS. (Modificado de FORSHELL y cols. 1976; GOODLET y SUGRUE, 1974; HORWELL, 1985; KLAUANS Y WEINER, 1978; LEONARD, 1974; MONOGRAFIA ALIVAL; MONOGRAFIA DEMOLOX; SILVESTRINI Y VALERI, 1983).

Antidepressivo	Inhibición "uptake" 5HT	Inhibición "uptake" NE	Inhibición "uptake" DA
AMI	+++	0	0
AMOX	^a +	++++	0
CMI	++++	0	0
DMI	0	++++	+
DOX	+	+	0
IMI	+++	++	0
LOF	0	+++	0
MAP	0	+++++	0
MIAN	0	0	0
NOM	^b +	++++	+++
NTP	++	++	0
PTP	+++	++	0
TRA	++	0	0
VIL	0	++	0

^a 8-OH-AMOX, principal metabolito de la AMOX en el humano, exhibe un efecto inhibidor de la recaptación de 5HT muy superior al de AMOX.

^b M₁, metabolito de la NOM, exhibe una potente acción inhibidora de la recaptación de 5HT (BURROWS y cols. 1978).

TABLA 4

EFFECTOS ANTIMUSCARINICOS CENTRALES Y PERIFERICOS DE LOS ANTI-
DEPRESIVOS TRICICLICOS CLASICOS (Modificada de JACKSON, 1982).

<u>PERIFERICOS</u>	<u>CENTRALES</u>
Taquicardia sinusal	Trastornos de la memoria
Midriasis	Desorientación
Enrojecimiento facial	Verborrea
Disminución de la motilidad intestinal	Trastornos de la conciencia hasta cuadro confuso- onírico (delirium)
Retención urinaria	
Sequedad de boca	
Aumento de la tensión ocular	
Dificultad para la acomodación ocular	

TABLA 5

MECANISMOS DE LAS ACCIONES CARDIOVASCULARES DE LOS ANTIDEPRESI-
VOS TRICICLICOS CLASICOS (JACKSON, 1982)

1. EFECTOS MUSCARINICOS (Atropine-like), CENTRALES Y PERIFERICOS.
2. INHIBICION RECAPTACION CATECOLAMINAS
3. EFECTO ESTABILIZADOR DE MEMBRANA (Quinidine-like) SOBRE LA CONDUCCION VENTRICULAR.
4. DEPRESION DE LA CONTRACTILIDAD MIOCARDICA.
5. BLOQUEO ALFA-ADRENERGICO PERIFERICO (a dosis muy elevadas).

TABLA 6

FARMACOCINETICA DE LOS ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS CLASICOS.

(Modificada de JACKSON, 1982)

1. ABSORCION ORAL RELATIVAMENTE LENTA
(Niveles plasmáticos máximos a las 2-8 h.)
2. ALTO GRADO DE UNION A PROTEINAS PLASMATICAS (80-98%).
3. GRAN VOLUMEN DE DISTRIBUCION APARENTE
(20-50 litros/Kg peso corporal)
4. ACUMULACION EN EL MIOCARDIO.
5. VIDAS MEDIAS DE ELIMINACION PROLONGADAS.
(10-104 h., promedio 22-26 h.)
6. METABOLISMO HEPATICO
(Efecto primer paso modesto)
7. RECIRCULACION ENTEROHEPATICA POBRE.
8. APARICION DE METABOLITOS ACTIVOS.
9. NIVELES PLASMATICOS TERAPEUTICOS: 50-100 ng/ml a 250-300 ng/ml.
(Niveles \geq 500 ng/ml asociados con espectacular aumento toxicidad).
Niveles \geq 1.000 ng/ml asociados con cardiotoxicidad severa a menudo letal).

TABLA 7

EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE LOS ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS
CLASICOS A LAS DOSIS TERAPEUTICAS (MARSHALL y FORKER, 1982)

A. ELECTROCARDIOGRAFICOS:

TAQUICARDIA SINUSAL
PR, QRS, QTc PROLONGADOS
ALTERACIONES ST-T
BLOQUEOS DE RAMA HAZ DE HIS
ARRITMIAS
EFFECTOS ANTIARRITMICOS

B. HEMODINAMICOS:

HIPOTENSION POSTURAL
DEPRESION CONTRACTILIDAD MIOCARDICA, RARAMENTE INSUFICIEN-
CIA CARDIACA.

C. ¿IMA?, ¿MUERTE SUBITA?

TABLA 8

EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE LOS ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS
CLASICOS A DOSIS TOXICAS (MARSHALL y FORKER, 1982).

A. ELECTROCARDIOGRAFICOS:

TAQUICARDIA SINUSAL

PR, QRS, QTc PROLONGADO

ALTERACIONES ST-T

BLOQUEOS DE RAMA (sobre todo BRDH)

BLOQUEOS A-V DE SEGUNDO O TERCER GRADO

ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES Y VENTRICULARES

B. HEMODINAMICOS:

HIPOTENSION POSTURAL SUPINA

DEPRESION CONTRACTILIDAD MIOCARDICA E INSUFICIENCIA
CARDIACA

C. ASISTOLIA, MUERTE SUBITA.

TABLA 9

EFFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DE LA AMOXAPINA EN FIBRAS AURICULARES DE RATAS NO PRETRATADAS.
($\bar{x} \pm E.S.M.$)

Concentración del fármaco (M)	Potencial de reposo (mV)	Amplitud del PA (mV)	Vmax (V/seg)	DPA ₅₀ (mseg)	DPA ₉₀ (mseg)	PRE (mseg)
0 (13)	-87.2 \pm 0.7	105.6 \pm 1.3	107.4 \pm 4.8	12.1 \pm 1.1	36.4 \pm 4.2	32.5 \pm 2.0
10 ⁻⁷ (13)	-87.5 \pm 1.0	105.5 \pm 1.5	104.4 \pm 4.3	15.5 \pm 1.7 ^a	46.7 \pm 3.8 ^a	37 \pm 1.77 ^a
10 ⁻⁶ (13)	-86.3 \pm 1.0	103.8 \pm 1.5	88.5 \pm 4.5	16.2 \pm 1.6 ^b	52.3 \pm 4.6 ^c	40.2 \pm 2.4 ^b
10 ⁻⁵ (13)	-82.2 \pm 2.2 ^a	97.8 \pm 3.3 ^a	80.0 \pm 4.1	16.7 \pm 1.4 ^b	59.8 \pm 4.3 ^c	51.6 \pm 3.7 ^c
5x10 ⁻⁵ (10)	-71 \pm 2.4 ^c	79.5 \pm 4.5 ^c	34.5 \pm 6.5 ^c	21.3 \pm 2.2 ^c	68 \pm 7.4 ^c	71 \pm 5.9 ^c
10 ⁻⁴ (8)	-64.5 \pm 2.2 ^c	-----	-----	-----	-----	-----

Número de experimentos (n) entre paréntesis.

a: $p < 0.05$

b: $p < 0.01$

c: $p < 0.001$

TABLA 10

EFFECTOS ELECTROFISIOLOGICOS DE LA AMOX EN FIBRAS MUSCULARES AURICULARES DE RATA PRETRATADAS CON EL FARMACO (10 mg/Kg/día) DURANTE 24 DIAS. ($\bar{x} \pm E.S.M.$).

Concentración del fármaco (M)	Potencial de reposo (mV)	Amplitud de PA (mV)	Vmax (V/seg)	DPA ₅₀ (mseg)	DPA ₉₀ (mseg)	PRE (mseg)
0 (13)	-85.8 \pm 1.6	106.8 \pm 2.0	108.0 \pm 3.8	12.1 \pm 1.9	32.8 \pm 4.4	45.7 \pm 2.9
10 ⁻⁷ (13)	-83.4 \pm 0.8	106.1 \pm 1.7	102.0 \pm 3.0	19.9 \pm 2.7 ^a	51.9 \pm 5.1 ^a	50.8 \pm 3.1
10 ⁻⁶ (13)	-82.6 \pm 0.5	106.7 \pm 1.5	88.9 \pm 4.6 ^b	17.9 \pm 2.4 ^a	51.7 \pm 5.1 ^a	60.4 \pm 5.5 ^a
10 ⁻⁵ (13)	-82.1 \pm 0.6 ^a	104.2 \pm 1.4	84.5 \pm 4.2 ^c	23.1 \pm 3.2 ^b	67.7 \pm 5.4 ^c	80.2 \pm 7.5 ^c
5x10 ⁻⁵ (11)	-75.2 \pm 1.6 ^c	79 \pm 4.3 ^c	34.5 \pm 4.7 ^c	29.4 \pm 4.4 ^c	79.3 \pm 8.8 ^c	274.8 \pm 54.9 ^c
10 ⁻⁴ (11)	-64.9 \pm 3 ^c	-----	-----	-----	-----	-----

Número de experimentos (n) entre paréntesis.

a: $p < 0.05$

b: $p < 0.01$

c: $p < 0.005$

TABLA 11

EFFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DE LA VIL EN FIBRAS MUSCULARES AURICULARES DE RATA
($\bar{x} \pm E.S.M.$)

Concentración del fármaco (M)	Potencial de reposo (mV)	Amplitud del PA (mV)	Vmax (V/seg)	DPA ₅₀ (mseg)	DPA ₉₀ (mseg)
0 (10)	-84.9 \pm 0.4	111.6 \pm 1.4	110.0 \pm 8.6	8.9 \pm 0.9	24.6 \pm 2.9
10 ⁻⁶ (10)	-84.4 \pm 0.5	110.5 \pm 1.6	103.4 \pm 8.7	11.0 \pm 2.0	31.5 \pm 5.0
10 ⁻⁵ (10)	-82.8 \pm 0.6 ^a	107.1 \pm 1.9 ^a	89.3 \pm 7.5 ^a	13.2 \pm 3.3	42.7 \pm 6.0 ^a
10 ⁻⁴ (10)	-80.7 \pm 0.7 ^c	98.0 \pm 2.6 ^c	56.1 \pm 8.3 ^a	16.4 \pm 3.5 ^a	44.1 \pm 8.2 ^a

Número de experimentos (n) entre paréntesis.

a : $p < 0.05$

c : $p < 0.005$

TABLA 12

EFFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DE LA MAP EN FIBRAS MUSCULARES AURICULARES DE RATA.

($\bar{x} \pm E.S.M.$)

Concentración del fármaco (M)	Potencial de Reposo (mV)	Amplitud (mV)	Vmax (V/s)	DPA ₅₀ (ms)	DPA ₉₀ (ms)
0 (11)	-85.7 \pm 0.9	116.2 \pm 1.5	136.8 \pm 3.2	10.3 \pm 0.9	34.8 \pm 3.0
10 ⁻⁷ (11)	-85.1 \pm 1.0	115.2 \pm 1.5	130.1 \pm 3.1	12.2 \pm 1.5	38.1 \pm 4.5
10 ⁻⁶ (11)	-83.5 \pm 0.7 ^a	111.3 \pm 1.9 ^a	114.5 \pm 3.0 ^b	14.0 \pm 1.9 ^a	44.1 \pm 4.2 ^a
10 ⁻⁵ (11)	-81.0 \pm 1.2 ^b	99.6 \pm 3.0 ^c	104.3 \pm 5.1 ^c	19.7 \pm 1.4 ^c	59.3 \pm 3.4 ^c
5x10 ⁻⁵ (11)	-72.3 \pm 2.0 ^c	-----	-----	-----	-----

Número de experimentos (n) entre paréntesis.

a: p < 0.05

b: p < 0.01

c: p < 0.001

TABLA 13

EFFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DE LA MIAN EN FIBRAS MUSCULARES AURICULARES DE RATA

($\bar{x} \pm E.S.M.$)

Concentración del fármaco (M)	Potencial de Reposo (mV)	Amplitud (mV)	Vmax (V/s)	DPA ₅₀ (ms)	DPA ₉₀ (ms)
0 (10)	-89.1 \pm 2.2	113.5 \pm 1.1	115.7 \pm 5.3	9.4 \pm 0.6	32.7 \pm 2.8
10 ⁻⁷ (10)	-88.5 \pm 1.7	112.3 \pm 1.9	114.3 \pm 4.2	11.8 \pm 1.0 ^a	41.0 \pm 3.3 ^a
10 ⁻⁶ (10)	-89.0 \pm 1.0	111.8 \pm 1.6	107.2 \pm 4.1	12.2 \pm 1.2 ^a	46.9 \pm 3.9 ^b
10 ⁻⁵ (10)	-89.0 \pm 1.4	110.0 \pm 2.3	101.2 \pm 3.8	15.2 \pm 1.9 ^a	53.3 \pm 5.3 ^b
5x10 ⁻⁵ (10)	-83.2 \pm 3.1 ^a	106.6 \pm 3.2 ^a	72.5 \pm 7.7 ^c	17.3 \pm 1.5 ^c	59.5 \pm 4.5 ^c
10 ⁻⁴ (10)	-71 \pm 1.2 ^c	-----	-----	-----	-----

Número de experimentos (n) entre paréntesis.

a: p < 0.05

b: p < 0.01

c: p < 0.001

TABLA 14

COMPARACION DE LOS EFECTOS INHIBITORIOS DE MIAN, MAP, LOF, AMOX
NOM, TRA Y VIL SOBRE DETERMINADOS PARAMETROS CONTRACTILES.

	IC ₅₀ (x 10 ⁻⁵ M)			
	F.S.	A.C.E.	C.A.I.	C.L.
Mianserina	0.7 ± 0.3	0.8 ± 0.5	1.6 ± 2.1	2.5 ± 2.8
Maprotilina	0.8 ± 0.3	1.2 ± 1.8	1.0 ± 0.3	0.6 ± 0.4
Lofepamina	1.0 ± 1.8	1.0 ± 1.8	1.0 ± 0.4	2.5 ± 2.8
Amoxapina	2.0 ± 0.6	1.7 ± 0.3	1.5 ± 0.2	3.2 ± 1.2
Nomifensina	4.1 ± 1.8	4.6 ± 1.8	5.3 ± 3.0	2.8 ± 2.8
Trazodone	4.0 ± 1.8	3.6 ± 2.4	5.0 ± 3.0	2.5 ± 2.7
Viloxazina	12.0 ± 3.0	10.0 ± 4.5	10.2 ± 3.8	> 10

F.S.: Frecuencia sinusal

A.C.E.: Amplitud contracciones espontáneas de aurículas derechas.

C.A.I.: Amplitud contracciones de aurículas izquierdas estimuladas eléctricamente.

C.L.: Amplitud contracciones lentas inducidas en aurículas izquierdas K-despolarizadas.

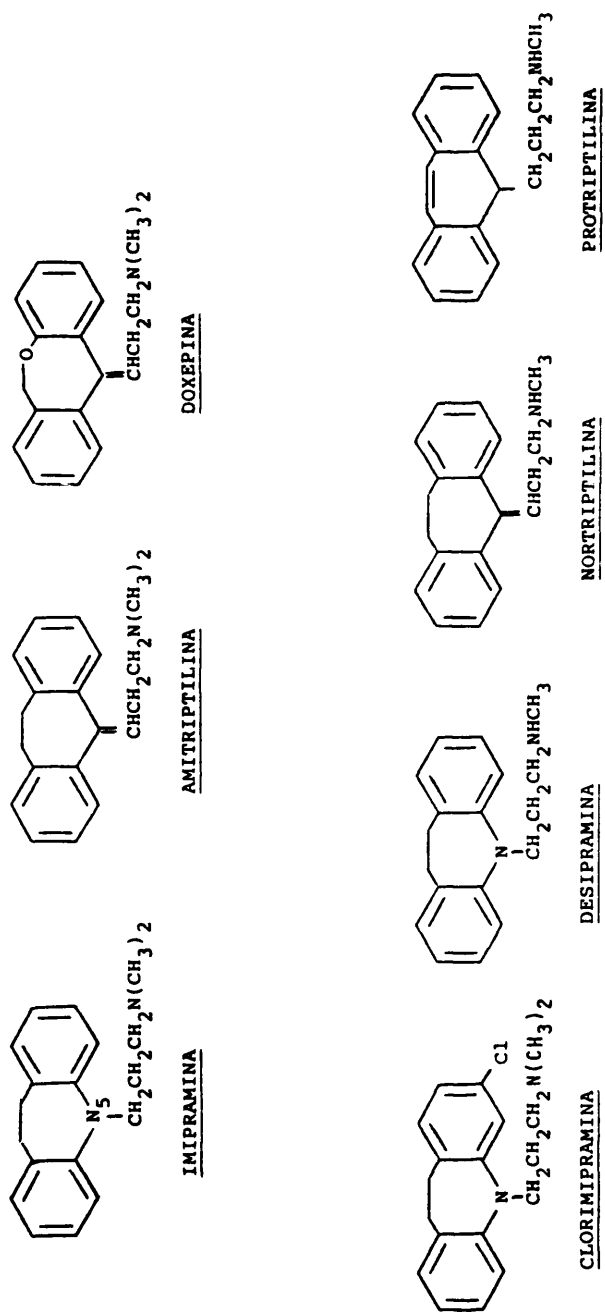


Fig. 1.- Estructura química de los antidepresivos tricíclicos clásicos imipramina, desipramina, clorimipramina, amitriptilina, nortriptilina y doxepina.

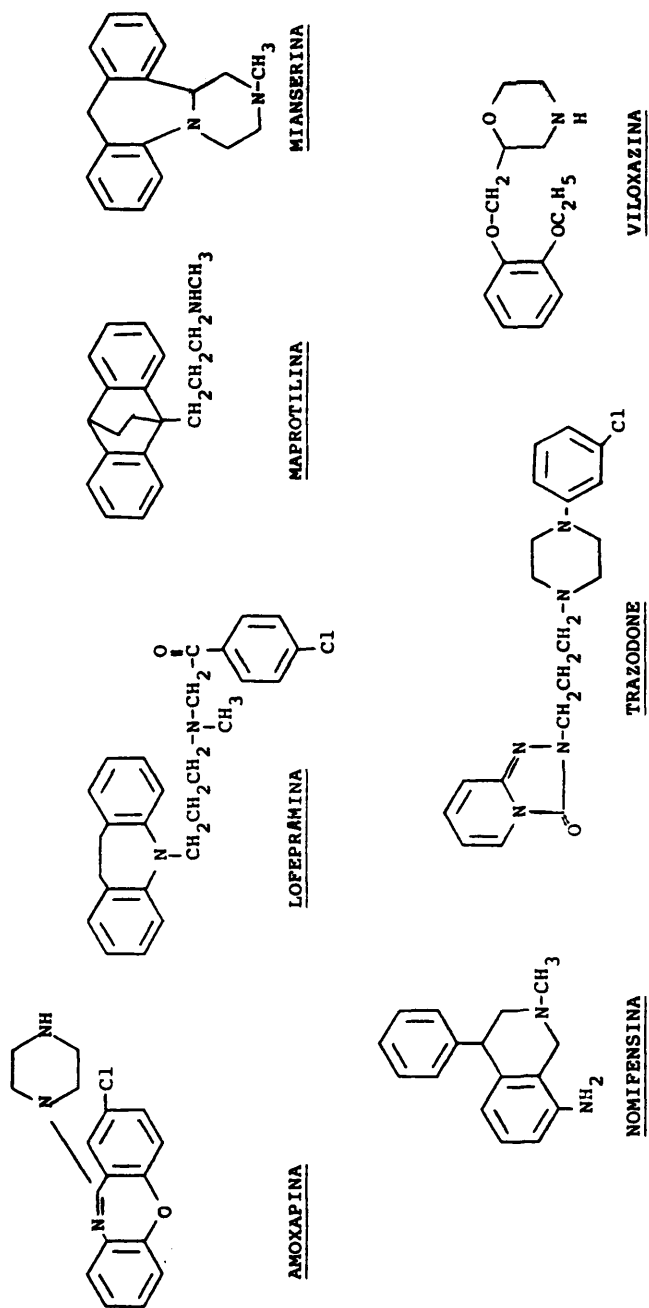


Fig. 2.- Estructura química de los antidepresivos de nueva generación amoxapina, lofepramina, maprotilina, mianserina, nomifensina, trazodone y viloxacina.

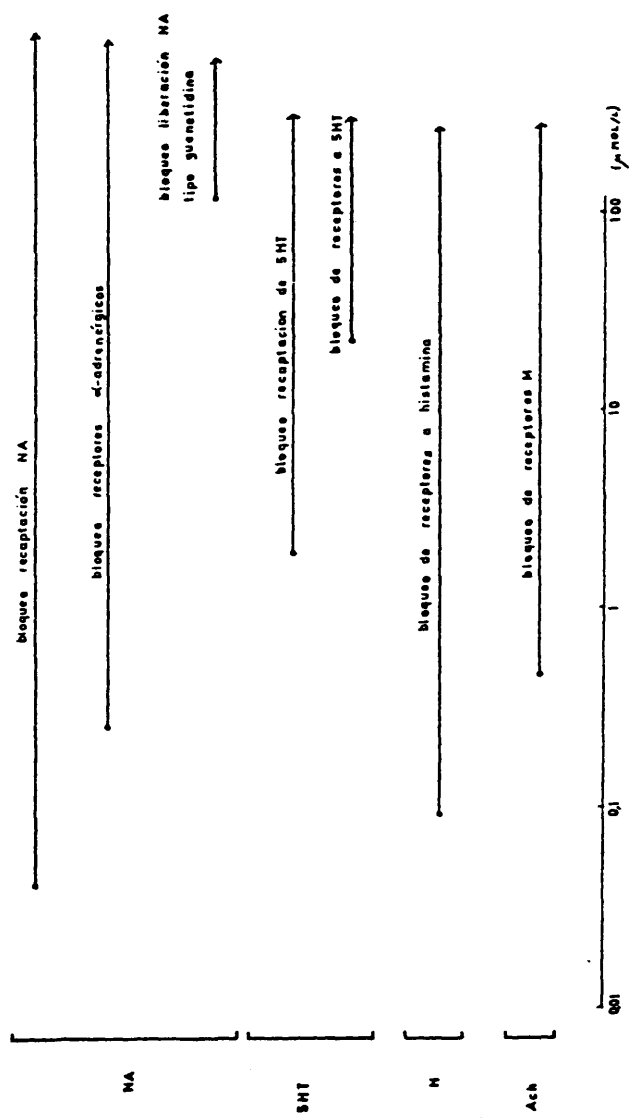


Fig. 3.- Efectos de dosis progresivas de AT en órganos aislados de distintas especies (RAND Y McCULLOCH, 1977).

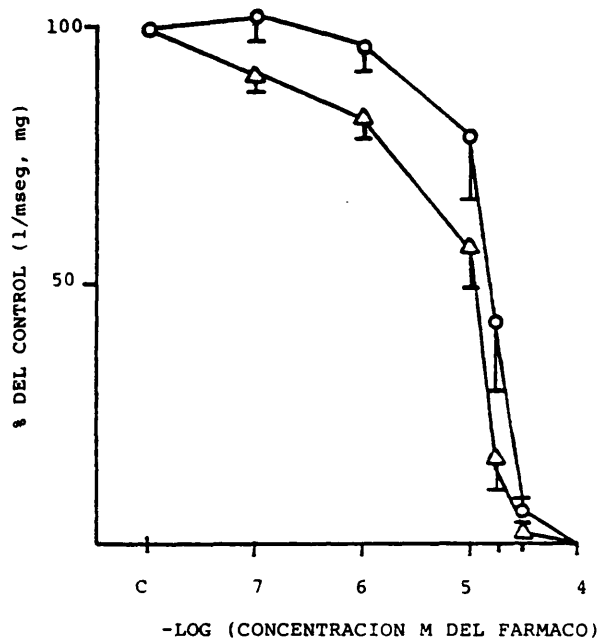


Fig. 4.- Efectos de la AMOX (10^{-7} M- 10^{-4} M) sobre la frecuencia (Δ) y la contractilidad (O) en aurículas derechas espontáneas procedentes de ratas no pretratadas. En ordenadas aparecen frecuencia y fuerza contráctil, como porcentajes del valor control, para cada concentración de AMOX (abscisas). Cada punto representa la media de 28 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados en la depresión dosis-dependiente de la frecuencia son de $p < 0.005$ para concentraciones del fármaco $\geq 10^{-7}$ M.

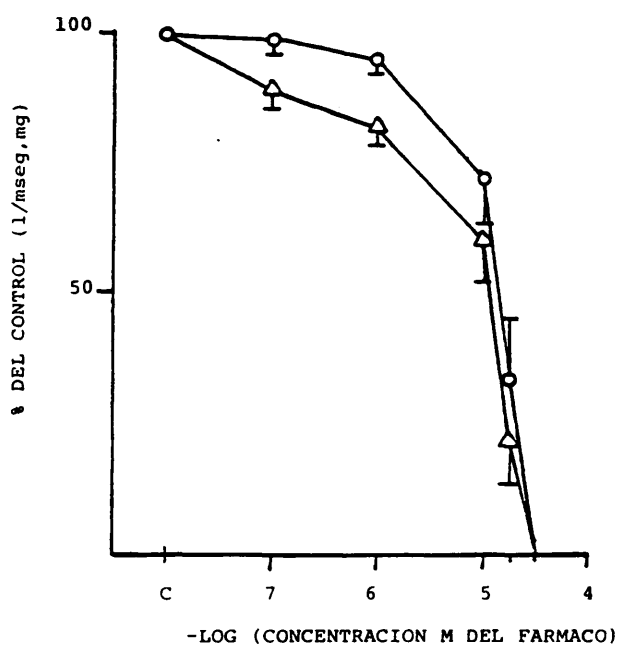


Fig. 5.- Efectos de la AMOX (10^{-7} M- 10^{-4} M) sobre la frecuencia (Δ) y la contractilidad (\circ) en aurículas derechas espontáneas procedentes de ratas pretratadas con 10 mg/Kg/día del fármaco durante 24 días. En ordenadas aparecen frecuencia y fuerza contráctil, como porcentaje del valor control, para cada concentración de AMOX (abscisas). Cada punto representa la media de 17 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados en la depresión dosis-dependiente de la frecuencia son de $p < 0.005$ para concentraciones del fármaco $\geq 10^{-7}$ M.

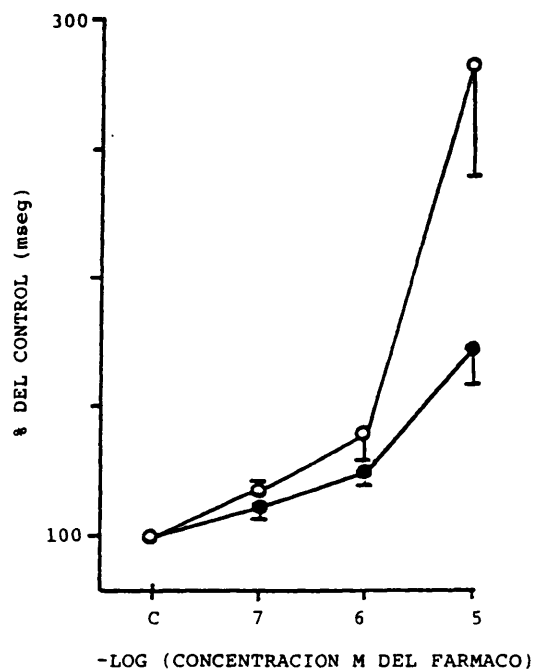


Fig. 6.- Efectos de la AMOX (10^{-7} M- 10^{-5} M) sobre el tiempo de recuperación del nodo del seno en aurículas derechas espontáneas procedentes de ratas no pretratadas (O) y de ratas pretratadas con 10 mg/Kg/día del fármaco durante 24 días (●). En ordenadas aparece el TRNS, como porcentaje del valor control, para cada concentración de AMOX (abscisas). Cada punto representa la media de por lo menos 8 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados son los siguientes: en ratas no pretratadas, $p < 0.01$ para concentraciones 10^{-7} M y 10^{-6} M del fármaco y $p < 0.005$ para concentraciones $\geq 10^{-5}$ M del fármaco. En ratas pretratadas, $p < 0.05$ y $p < 0.005$ para concentraciones del fármaco de 10^{-7} M y $\geq 10^{-6}$ M, respectivamente.

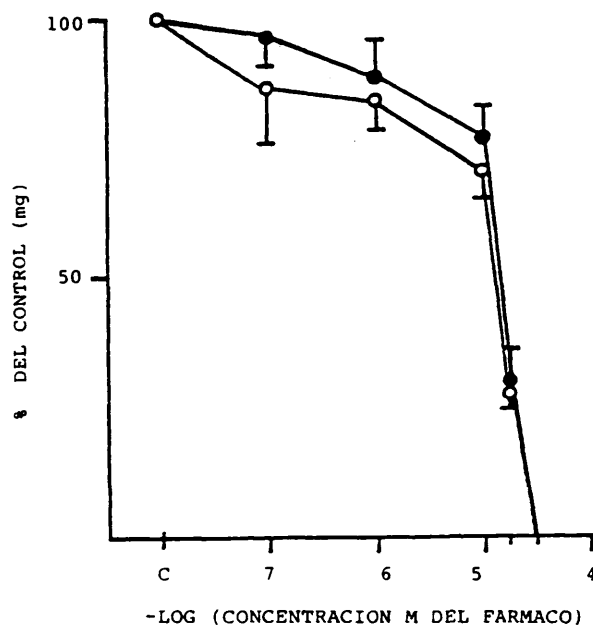


Fig. 7.- Efectos de la AMOX (10^{-7} M- 10^{-4} M) sobre la contractilidad en aurículas izquierdas estimuladas a 3 Hz, procedentes de ratas no pretratadas (O) y de ratas pretratadas con 10 mg/Kg/día del fármaco durante 24 días (●). En ordenadas aparece la fuerza contráctil, como porcentaje del valor control, para cada concentración de AMOX (abscisas). Cada punto representa la media de 8 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados son los siguientes: en ratas no pretratadas, $p < 0.01$ y $p < 0.005$ para concentraciones del fármaco de 10^{-6} M y 10^{-5} M, respectivamente. En ratas pretratadas, $p < 0.01$ y $p < 0.005$ para concentraciones del fármaco de 10^{-5} M y $2,5 \times 10^{-5}$ M, respectivamente.

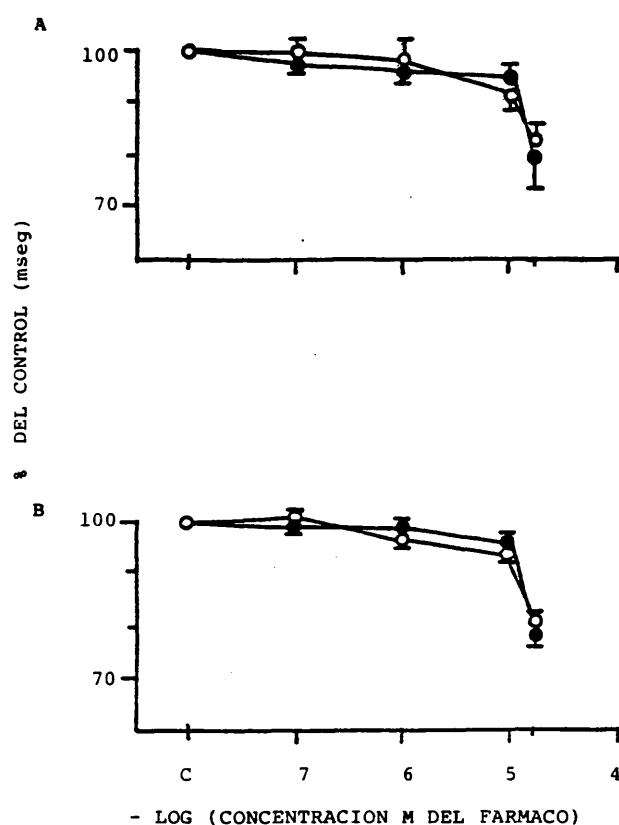


Fig. 8.- Efectos de la AMOX (10^{-7} M- $2,5 \times 10^{-5}$ M) sobre el tiempo de contracción máxima (A) y el tiempo de contracción total (B) en aurículas izquierdas estimuladas a 3 Hz, procedentes de ratas no pretratadas (o) y de ratas pretratadas con 10 mg/Kg/día del fármaco durante 24 días (●). En ordenadas aparecen el TCM (A) y el TCT (B), como porcentajes del valor control, para cada concentración de AMOX (abscisas). Cada punto representa la media de 8 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados son los siguientes: En A, tanto en ratas no pretratadas como en ratas pretratadas, $p < 0,05$ y $p < 0,01$ para concentraciones del fármaco de 10^{-5} M y $2,5 \times 10^{-5}$ M respectivamente. En B, en ratas no pretratadas, $p < 0,01$ y $p < 0,005$ para concentraciones del fármaco de 10^{-5} M y $2,5 \times 10^{-5}$ M, respectivamente; en ratas pretratadas $p < 0,05$ y $p < 0,005$ para concentraciones del fármaco de 10^{-5} M y $2,5 \times 10^{-5}$ M, respectivamente.

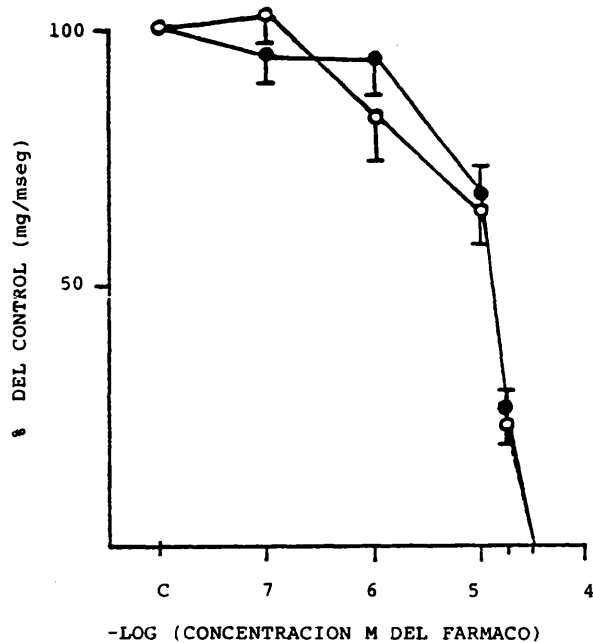


Fig. 9.- Efectos de la AMOX (10^{-7} M- 5×10^{-5} M) sobre la velocidad máxima de contracción en aurículas izquierdas estimuladas a 3 Hz, procedentes de ratas no pretratadas (○) y de ratas pretratadas con 10 mg/Kg/día del fármaco durante 24 días (●). En ordenadas aparece la $+df/dt_{max}$, como porcentaje del valor control, para cada concentración de AMOX (abscisas). Cada punto representa la media de por lo menos 6 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados, tanto en ratas no pretratadas como pretratadas, son de $p < 0.005$ para concentraciones del fármaco $\geq 10^{-5}$ M.

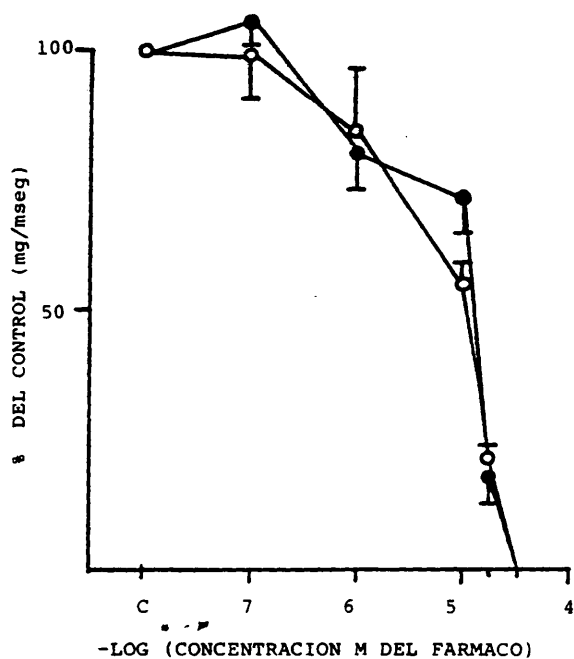


Fig. 10.- Efectos de la AMOX (10^{-7} M- 5×10^{-5} M) sobre la velocidad máxima de relajación en aurículas izquierdas estimuladas a 3 Hz, procedentes de ratas no pretratadas (○) y de ratas pretratadas con 10 mg/Kg/día del fármaco durante 24 días (●). En ordenadas aparece la $-df/dt_{max}$, como porcentaje del valor control, para cada concentración de AMOX (abscisas). Cada punto representa la media de 8 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados son los siguientes: en ratas no pretratadas, $p < 0.005$ para concentraciones del fármaco $\geq 10^{-5}$ M. En ratas pretratadas, $p < 0.05$ y $p < 0.005$ para concentraciones del fármaco de 10^{-6} M y $\geq 10^{-5}$ M, respectivamente.

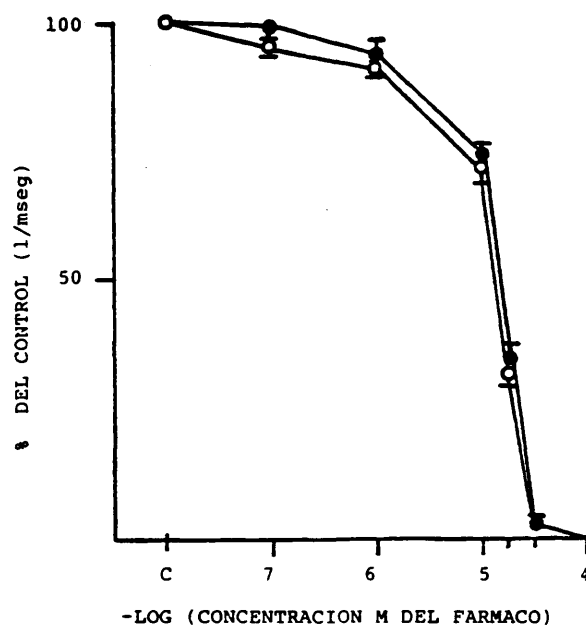


Fig. 11.- Efectos de la AMOX (10^{-7} M- 10^{-4} M) sobre la frecuencia máxima de estimulación en aurículas izquierdas procedentes de ratas no pretratadas (O) y de ratas pretratadas con 10 mg/Kg/día del fármaco durante 24 días (●). En ordenadas aparece la FME, como porcentaje del valor control, para cada concentración de AMOX (abscisas). Cada punto representa la media de por lo menos 8 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados son los siguientes: en ratas no pretratadas, $p < 0.01$ y $p < 0.005$ para concentraciones del fármaco de 10^{-7} M y $\geq 10^{-6}$ M, respectivamente. En ratas pretratadas, $p < 0.05$ y $p < 0.005$ para concentraciones del fármaco de 10^{-6} M y $\geq 10^{-5}$ M, respectivamente.

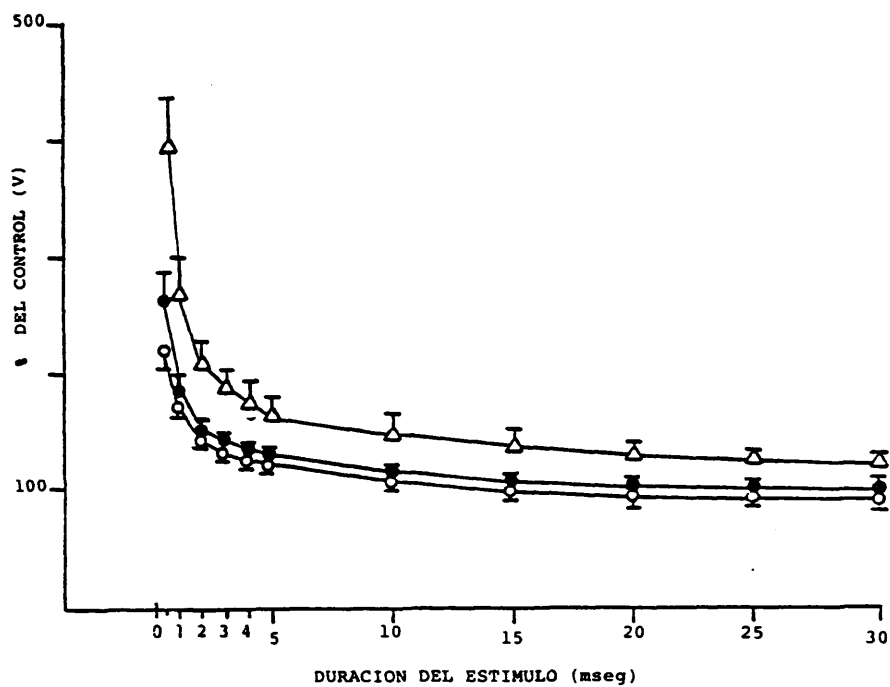


Fig. 12.- Curvas de excitabilidad control (○), y en presencia de AMOX, $10^{-6}M$ (●) y $2,5 \times 10^{-5}M$ (△), en ratas no pretratadas. Ordenadas: voltajes umbrales, expresados como porcentajes del voltaje umbral para un estímulo de 30 mseg de duración, en ausencia de AMOX, que se tomó como control arbitrario. Abscisas: duraciones del estímulo. Cada punto representa la media de por lo menos 7 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media.

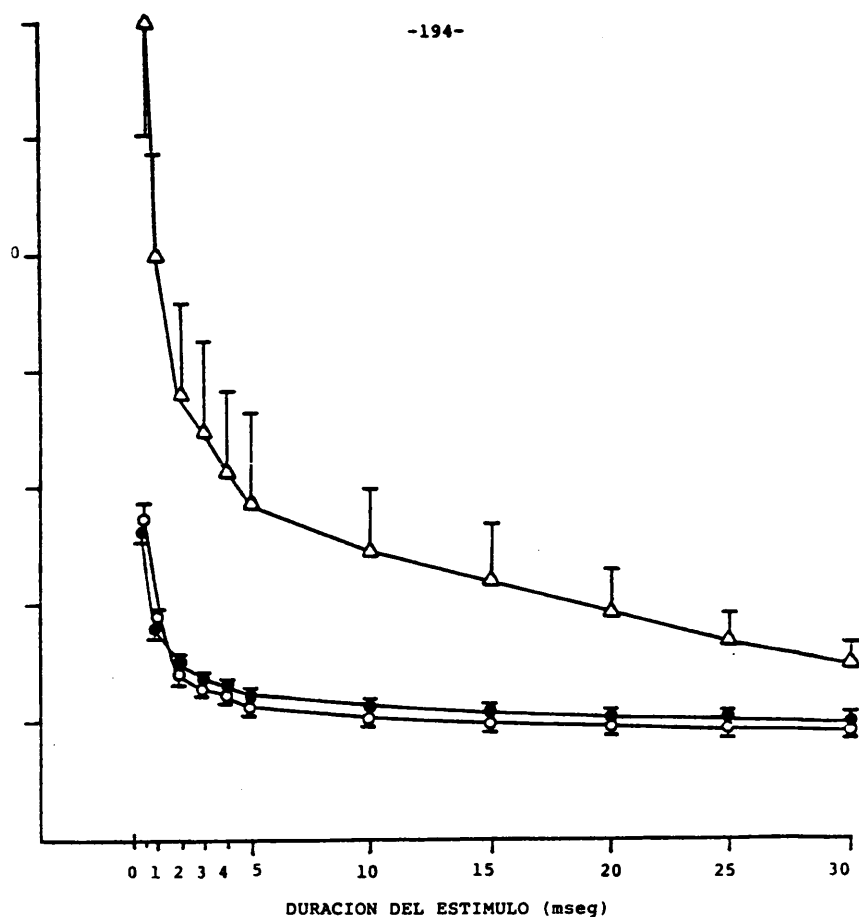


Fig. 13.- Curvas de excitabilidad control (O), y en presencia de AMOX, $10^{-6}M$ (●) y $2,5 \times 10^{-5}M$ (△), en ratas pre-tratadas con 10 mg/Kg/día del fármaco durante 24 días. Ordenadas: voltajes umbrales, expresados como porcentajes del voltaje umbral para un estímulo de 30 mseg de duración, en ausencia de AMOX, que se tomó como control arbitrario. Abscisas: duraciones del estímulo. Cada punto representa la media de por lo menos 7 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media.

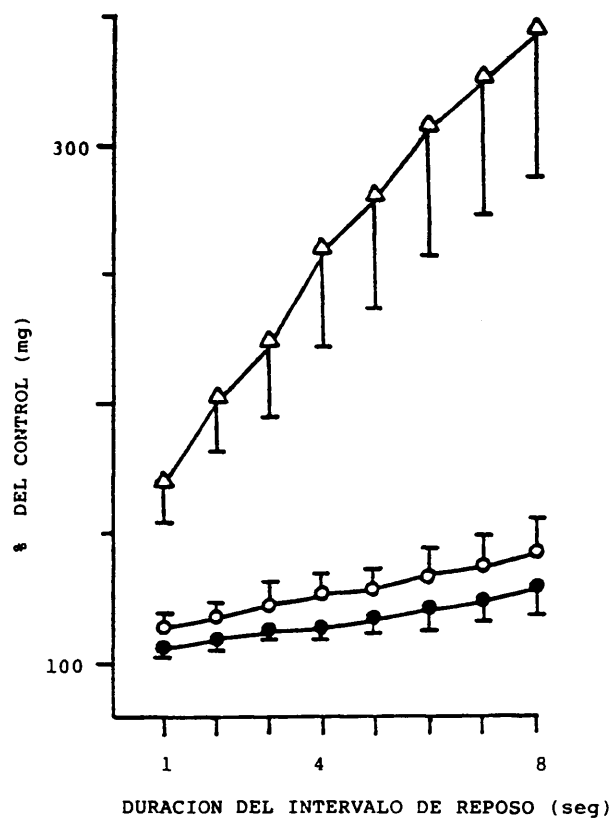


Fig. 14.- Curvas de potenciación post-reposo control (O), y en presencia de AMOX, $10^{-6}M$ (●) y $2,5 \times 10^{-5}M$ (Δ), en aurículas procedentes de ratas no pretratadas. Ordenadas: amplitud de la primera contracción tras el intervalo de reposo, expresada como porcentaje de la fuerza contráctil previa a dicho intervalo de reposo, para cada duración del intervalo (abscisas). Cada punto representa la media de por lo menos 7 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media.

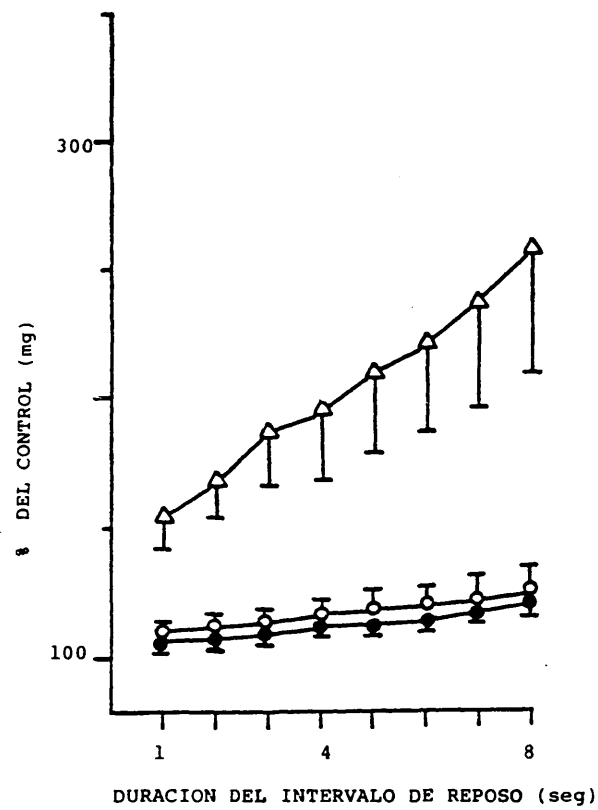


Fig. 15.- Curvas de potenciación post-reposo control (o), y en presencia de AMOX, $10^{-6}M$ (●) y $2.5 \times 10^{-5}M$ (△), en aurículas procedentes de ratas pretratadas con 10 mg/Kg/día del fármaco durante 24 días. Ordenadas: amplitud de la primera contracción tras el intervalo de reposo expresada como porcentaje de la fuerza contráctil previa a dicho intervalo de reposo, para cada duración del intervalo (abscisas). Cada punto representa la media de por lo menos 7 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media.

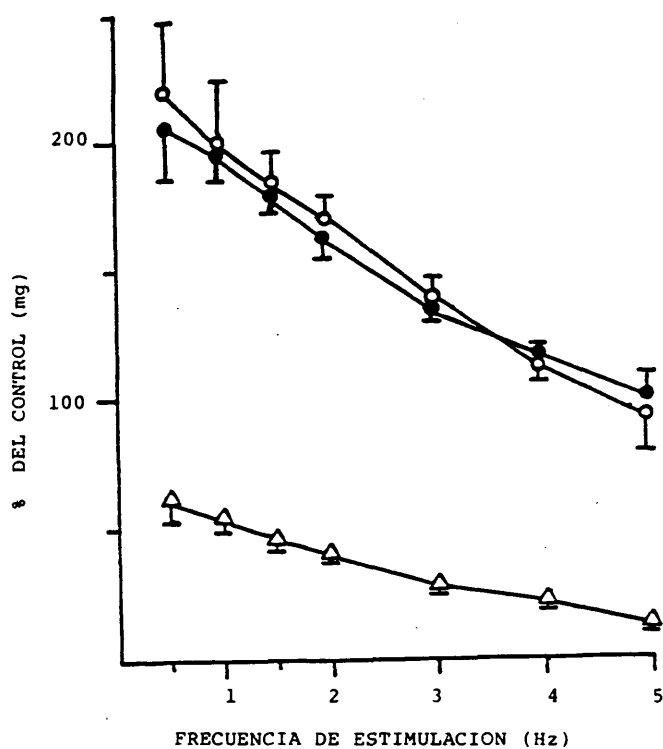


Fig. 16.- Curvas de relación fuerza-frecuencia control (○), y en presencia de AMOX, $10^{-7}M$ (●) y $2.5 \times 10^{-5}M$ (△), en aurículas procedentes de ratas no pretratadas. Ordenadas: fuerza contráctil, expresada como porcentaje de la fuerza contráctil desarrollada a una frecuencia de estimulación de 5 Hz, en ausencia de AMOX, que se tomó como control arbitrario. Abscisas: frecuencia de estimulación. Cada punto representa la media de por lo menos 13 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media.

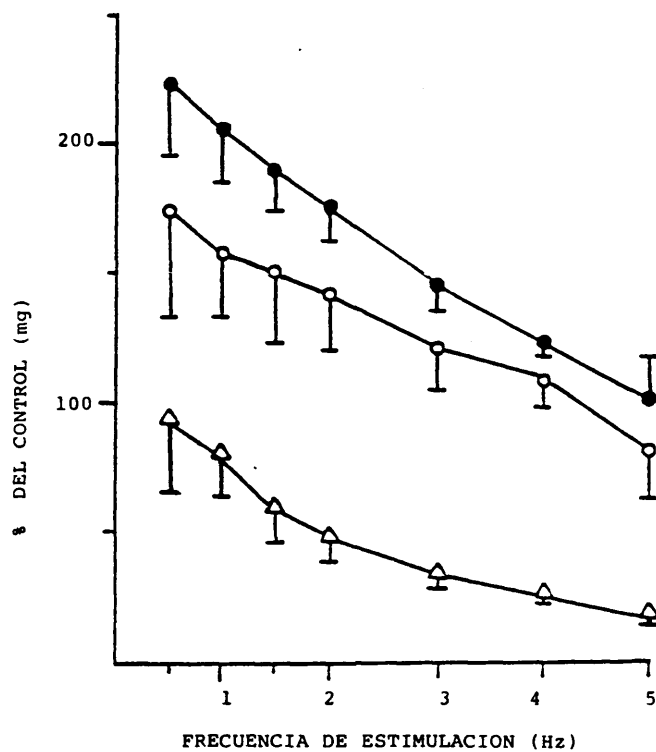


Fig. 17.- Curvas de relación fuerza-frecuencia control (○), y en presencia de AMOX, 10^{-6} M (●) y 2.5×10^{-5} M (△), en aurículas procedentes de ratas pretratadas con 10 mg/Kg/día del fármaco durante 24 días. Ordenadas: fuerza contráctil, expresada como porcentaje de la fuerza contráctil desarrollada a una frecuencia de estimulación de 5 Hz, en ausencia de AMOX, que se tomó como control arbitrario. Abscisas: frecuencia de estimulación. Cada punto representa la media de por lo menos 8 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media.

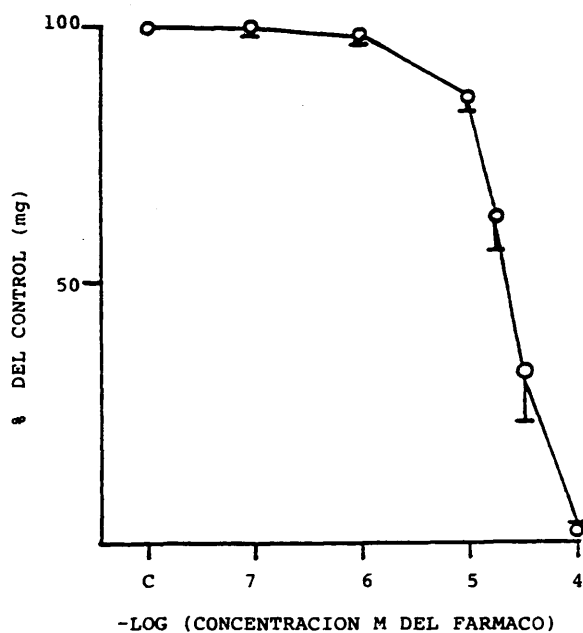


Fig. 18.- Efectos de la AMOX (10^{-7} M- 10^{-4} M) sobre las concentraciones lentas inducidas por isoproterenol en aurículas izquierdas de ratas no pretratadas despolarizadas por ClK 27 mM. En ordenadas aparece la fuerza contráctil, como porcentaje del valor control, para cada concentración de AMOX (abscisas). Cada punto representa la media de 6 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados son de $p < 0.005$ para concentraciones del fármaco $\geq 10^{-5}$ M.



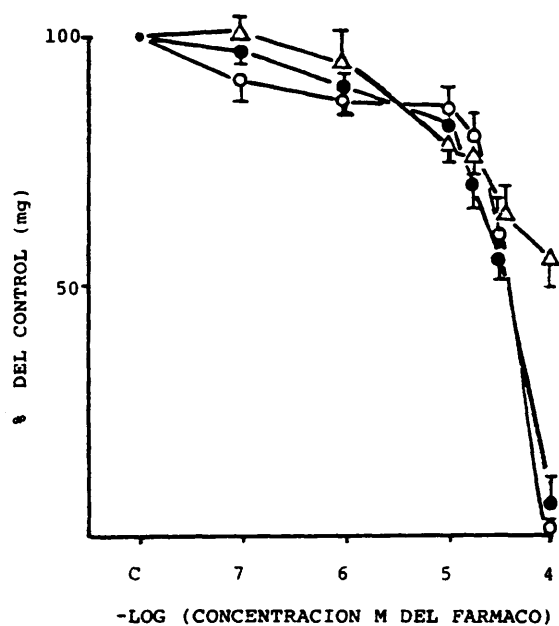


Fig. 19.- Efectos de VIL (Δ), TRA (\bullet) y NOM (\circ), 10^{-7} M- 10^{-4} M, sobre la contractilidad en aurículas izquierdas de rata estimuladas a 3 Hz. En ordenadas aparece la fuerza contráctil, como porcentaje del valor control, para cada concentración del fármaco (abscisas). Cada punto representa la media de 7 experimentos para VIL y TRA, y de 8 experimentos para NOM. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados son los siguientes: $p < 0.005$ para concentraciones de VIL $> 10^{-5}$ M, $p < 0.005$ para concentraciones de TRA $> 10^{-6}$ M; $y_p < 0.01$ y $y_p < 0.005$ para concentraciones de NOM de 10^{-6} M y $> 10^{-5}$ M, respectivamente.

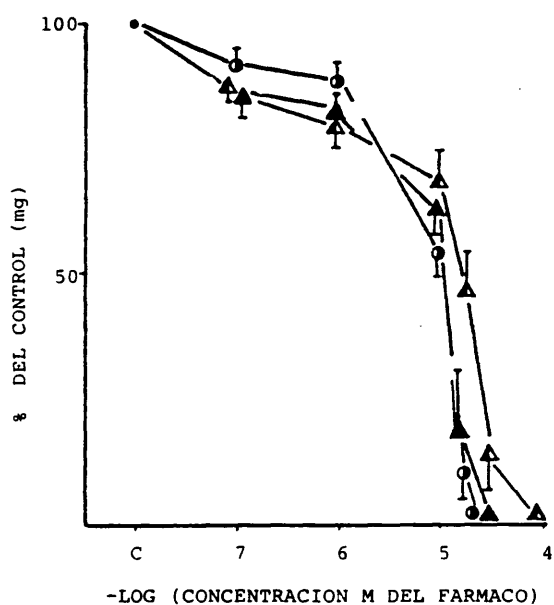


Fig. 20.- Efectos de MAP (\blacktriangle), MIAN (\bullet) y LOF (\triangle), 10^{-7} M- 10^{-4} M, sobre la contractilidad en aurículas izquierdas de rata estimuladas a 3 Hz. En ordenadas aparece la fuerza contráctil, como porcentaje del valor control, para cada concentración del fármaco (abscisas). Cada punto representa la media de 8 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados son los siguientes: $p < 0.01$ y $p < 0.005$ para concentraciones de MAP de 10^{-7} M y $\geq 10^{-6}$ M, respectivamente; $p < 0.005$ para concentraciones de MIAN $\geq 10^{-7}$ M; y $p < 0.01$ y $p < 0.005$ para concentraciones de LOF de 10^{-7} M y $\geq 10^{-6}$ M, respectivamente.

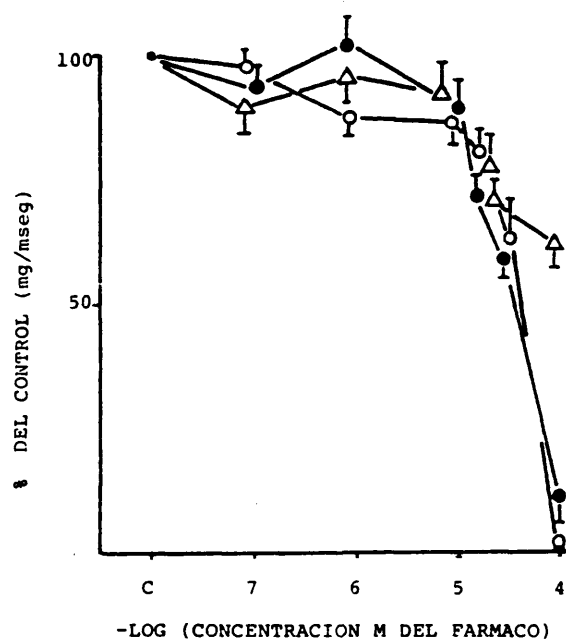


Fig. 21.- Efectos de VIL (Δ), TRA (\bullet) y NOM (\circ), 10^{-7} M- 10^{-4} M, sobre la velocidad máxima de contracción en aurículas izquierdas de rata estimuladas a 3 Hz. En ordenadas aparece la $+df/dt_{max}$, como porcentaje del valor control, para cada concentración del fármaco (abscisas). Cada punto representa la media de 7 experimentos para VIL y TRA, y de 8 experimentos para NOM. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados son los siguientes: $p < 0.05$, $p < 0.01$ y $p < 0.005$ para concentraciones de VIL de 10^{-7} M, 10^{-6} M y $\geq 10^{-5}$ M, respectivamente; $p < 0.01$ y $p < 0.005$ para concentraciones de TRA de 10^{-5} M y $\geq 2.5 \times 10^{-5}$ M, respectivamente; y $p < 0.01$ y $p < 0.005$ para concentraciones de NOM de 10^{-6} M y $\geq 10^{-5}$ M, respectivamente.

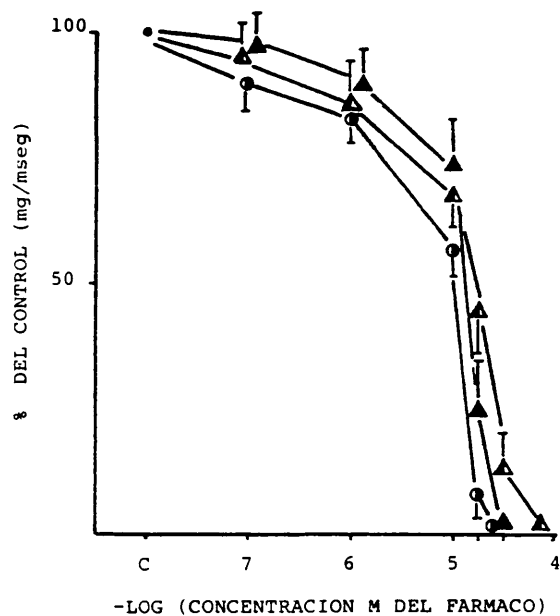


Fig. 22.- Efectos de MAP (Δ), MIAN (\bullet) y LOF (\blacktriangle), 10^{-7} M- 10^{-4} M, sobre la velocidad máxima de contracción en aurículas izquierdas de rata estimuladas a 3 Hz. En ordenadas aparece la $+df/dt_{max}$, como porcentaje del valor control, para cada concentración del fármaco (abscisas). Cada punto representa la media de 8 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados son los siguientes: $p < 0.01$ y $p < 0.005$ para concentraciones de MAP de 10^{-6} M y $\geq 10^{-5}$ M, respectivamente; $p < 0.05$ y $p < 0.005$ para concentraciones de MIAN de 10^{-7} M y $\geq 10^{-6}$ M, respectivamente; y $p < 0.01$ y $p < 0.005$ para concentraciones de LOF de 10^{-6} M y $\geq 10^{-5}$ M, respectivamente.

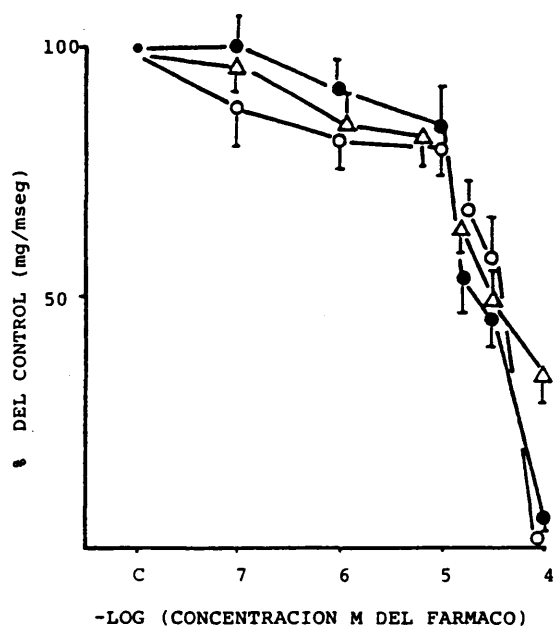


Fig. 23.- Efectos de VIL (Δ), TRA (\bullet) y NOM (\circ), 10^{-7} M- 10^{-4} M, sobre la velocidad máxima de relajación en aurículas izquierdas de rata estimuladas a 3 Hz. En ordenadas aparece la $-df/dt_{max}$, como porcentaje del valor control, para cada concentración del fármaco (abscisas). Cada punto representa la media de 7 experimentos para VIL y TRA, y de 8 experimentos para NOM. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados son los siguientes: $p < 0.05$ y $p < 0.005$ para concentraciones de VIL de 10^{-6} M y $\geq 10^{-5}$ M, respectivamente; $p < 0.05$ y $p < 0.005$ para concentraciones de TRA de 10^{-5} M y $\geq 2.5 \times 10^{-5}$ M, respectivamente; y $p < 0.05$, $p < 0.01$ y $p < 0.005$ para concentraciones de NOM de 10^{-6} M, 10^{-5} M y $\geq 2.5 \times 10^{-5}$ M, respectivamente.

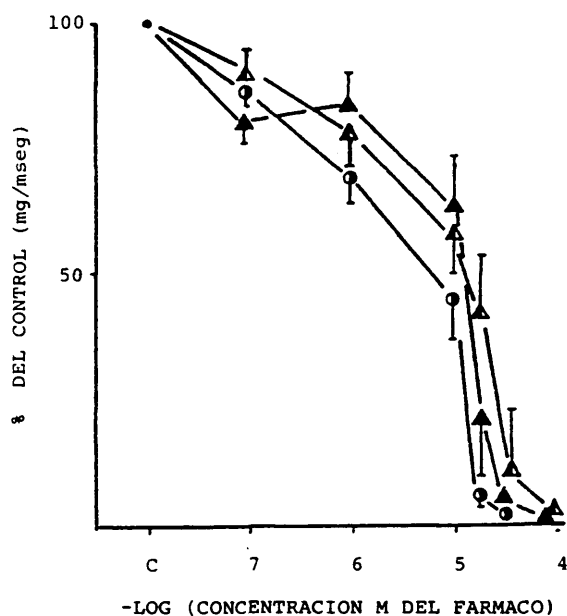


Fig. 24.- Efectos de MAP (▲), MIAN (●) y LOF (△), 10^{-7} M- 10^{-4} M, sobre la velocidad máxima de relajación en aurículas izquierdas de rata estimuladas a 3 Hz. En ordenadas aparece la $-df/dt_{max}$, como porcentaje del valor control, para cada concentración del fármaco. Cada punto representa la media de 8 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados son los siguientes: $p < 0.01$ y $p < 0.005$ para concentraciones de MAP de 10^{-7} M- 10^{-6} M y $> 10^{-5}$ M, respectivamente; $p < 0.05$ y $p < 0.005$ para concentraciones de MIAN de 10^{-7} M y $> 10^{-6}$ M, respectivamente; y $p < 0.05$, $p < 0.01$ y $p < 0.005$ para concentraciones de LOF de 10^{-7} M, 10^{-6} M y $> 10^{-5}$ M, respectivamente.

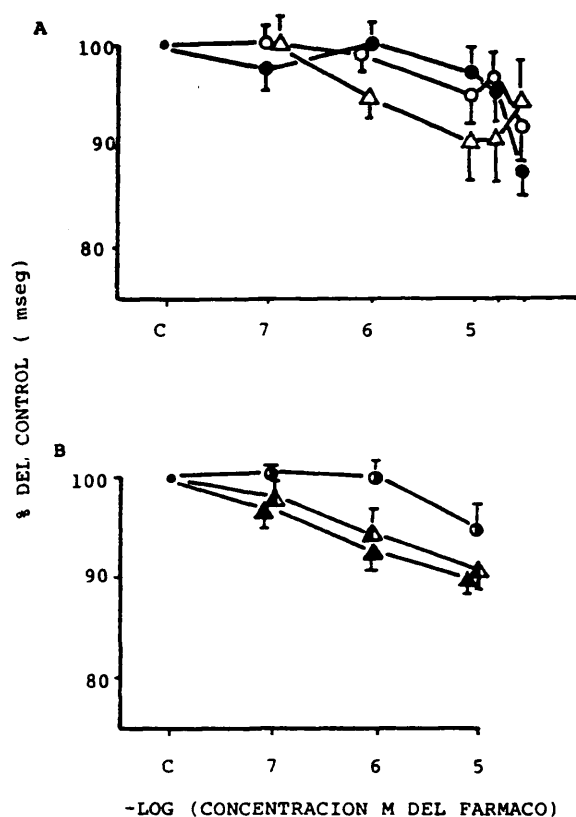


Fig. 25.- Efectos de VIL (Δ), TRA (\bullet) y NOM (\circ), 10^{-7} M- 5×10^{-5} M (Fig. A) y de MAP (\blacktriangle), MIAN (\circ) y LOF (\blacktriangle), 10^{-7} M- 10^{-5} M (Fig. B), sobre el tiempo total de contracción en aurículas izquierdas de rata estimuladas a 3 Hz. En ordenadas aparece el TCT, como porcentaje del valor control, para cada concentración del fármaco (abscisas). Cada punto representa la media de 7 experimentos para VIL y TRA, y de 8 experimentos para NOM, MAP, MIAN y LOF. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados son los siguientes: En A $p < 0.01$ y $p < 0.05$ para concentraciones de VIL de 10^{-6} M y $\geq 10^{-5}$ M, respectivamente; $p < 0.05$ y $p < 0.005$ para concentraciones de TRA de 2.5×10^{-5} M y 5×10^{-5} M, respectivamente; y $p < 0.05$ para concentraciones de NOM de 5×10^{-5} M. En B, $p < 0.05$ y $p < 0.005$ para concentraciones de MAP de 10^{-7} M y $\geq 10^{-6}$ M, respectivamente; $p < 0.05$ para concentraciones de MIAN de 10^{-5} M; y $p < 0.01$ y $p < 0.005$ para concentraciones de LOF de 10^{-6} M y 10^{-5} M, respectivamente.

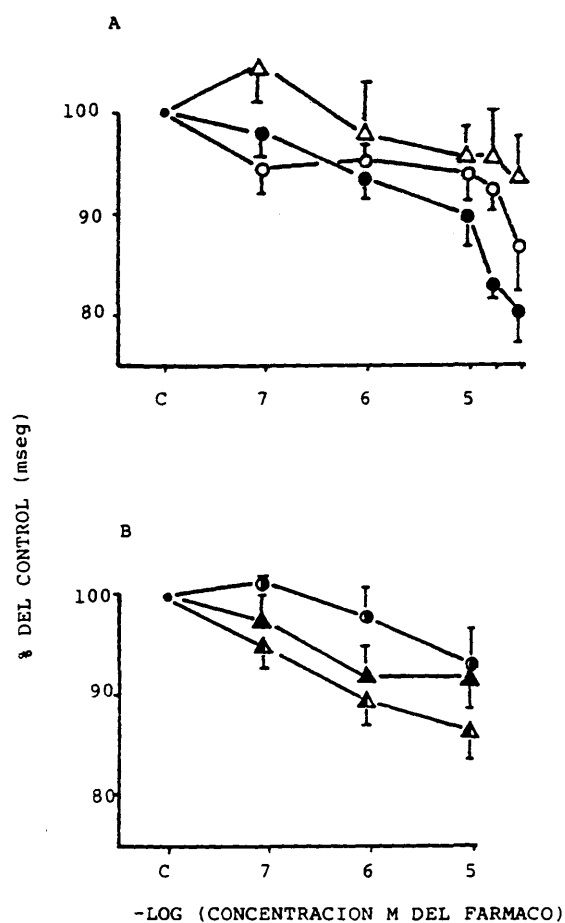


Fig. 26.- Efectos de VIL (Δ), TRA (\bullet) y NOM (\circ), 10^{-7} M- 5×10^{-5} M (Fig. A) y de MAP (\blacktriangle), MIAN (\bullet) y LOF (\triangle), 10^{-7} M- 10^{-5} M (Fig. B), sobre el tiempo hasta la concentración máxima en aurículas izquierdas de rata estimuladas a 3 Hz. En ordenadas aparece el TCM, como porcentaje del valor control, para cada concentración del fármaco (abscisas). Cada punto representa la media de 7 experimentos para VIL y TRAL, y de 8 experimentos para NOM, MAP, MIAN y LOF. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados son los siguientes: En A, $p < 0.05$ para todas las concentraciones de VIL estudiadas; $p < 0.05$, $p < 0.01$ y $p < 0.005$ para concentraciones de TRA de 10^{-6} M, 10^{-5} M y $\geq 2.5 \times 10^{-5}$ M respectivamente; y $p < 0.05$ y $p < 0.01$ para concentraciones de NOM de 2.5×10^{-5} M y 5×10^{-5} M, respectivamente. En B, $p < 0.005$ para concentraciones de MAP $\geq 10^{-6}$ M; $p < 0.05$ para concentraciones de MIAN $\geq 10^{-5}$ M y $p < 0.05$ y $p < 0.005$ para concentraciones de LOF de 10^{-7} M y $\geq 10^{-6}$ M, respectivamente.

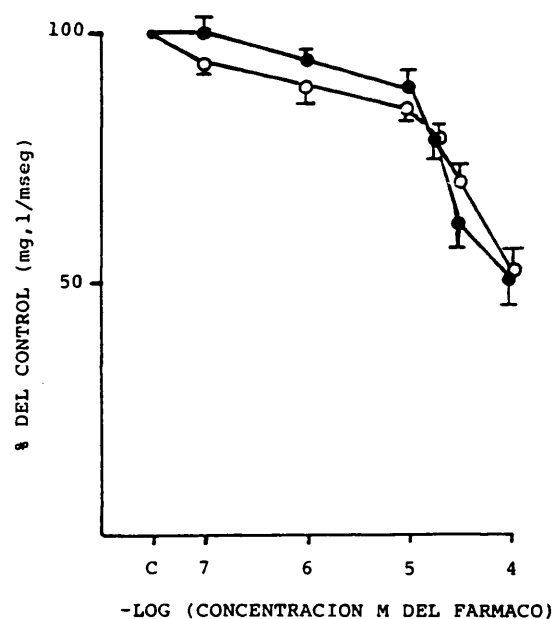


Fig. 27.- Efectos de VIL, 10^{-7} M- 10^{-4} M, sobre la frecuencia (O) y la contractilidad (●) en aurículas derechas espon-táneas de rata. En ordenadas aparecen frecuencia y fuerza contráctil, como porcentajes del valor control, para cada concentración del fármaco (abscisas). Cada punto representa la media de 7 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados en la depresión dosis-dependiente de la frecuencia son de $p < 0.05$ y $p < 0.005$ para concentraciones del fármaco de 10^{-5} M- $2,5 \times 10^{-5}$ M y $\geq 5 \times 10^{-5}$ M, respectivamente.

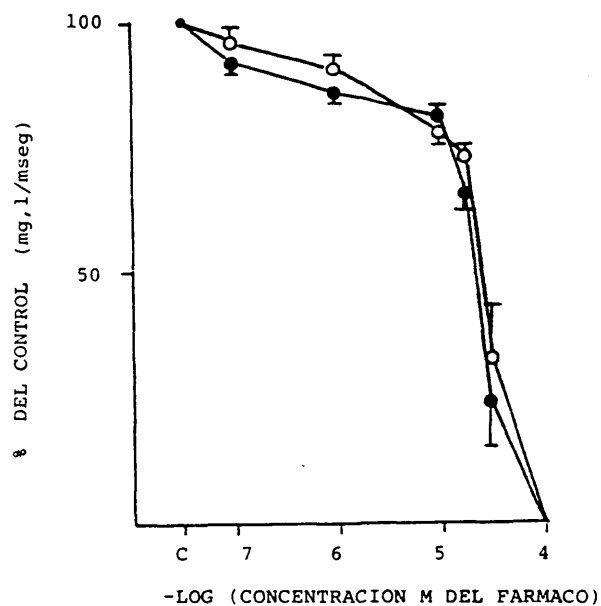


Fig. 28.- Efectos de TRA, $10^{-7}M-10^{-4}M$, sobre la frecuencia (○) y la contractilidad (●) en aurículas derechas espontáneas de rata. En ordenadas aparecen frecuencia y fuerza contráctil, como porcentajes del valor control, para cada concentración del fármaco (abscisas). Cada punto representa la media de 8 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados en la depresión dosis-dependiente de la frecuencia son de $p < 0.005$ para concentraciones del fármaco $\geq 10^{-6}M$.

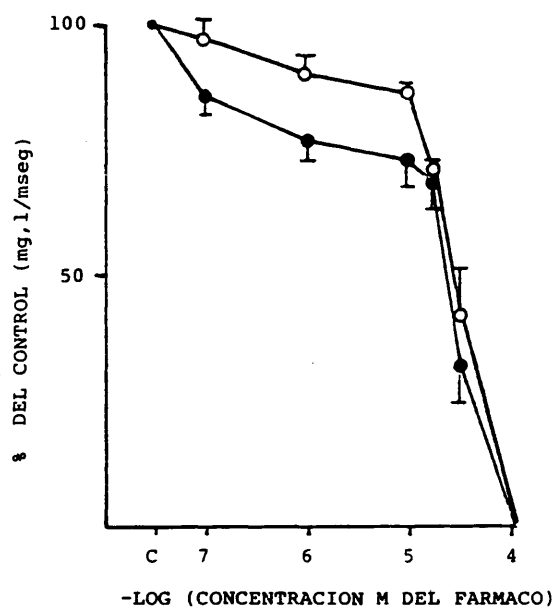


Fig. 29.- Efectos de NOM, $10^{-7}M$ - $10^{-4}M$, sobre la frecuencia (○) y la contractilidad (●) en aurículas derechas espontáneas de rata. En ordenadas aparecen frecuencia y fuerza contráctil, como porcentajes del valor control, para cada concentración del fármaco (abscisas). Cada punto representa la media de 7 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados en la depresión dosis-dependiente de la frecuencia son de $p < 0.05$ y $p < 0.005$ para concentraciones del fármaco de $10^{-6}M$ y $\geq 10^{-5}M$ respectivamente.

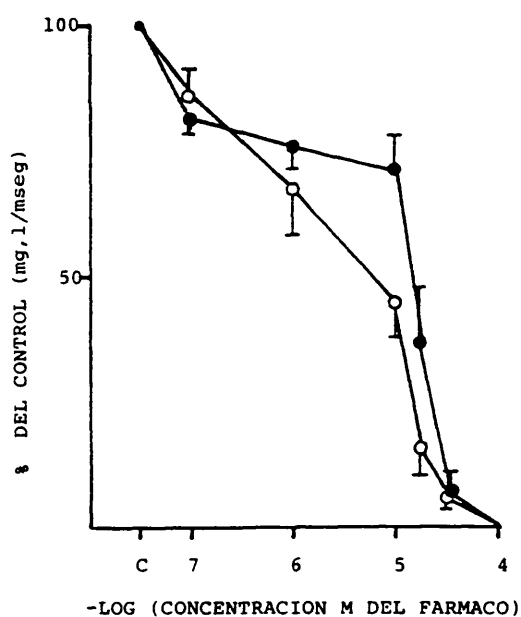


Fig. 30.- Efectos de MAP, 10^{-7} M- 10^{-4} M, sobre la frecuencia (O) y la contractilidad (●) en aurículas derechas espontáneas de rata. En ordenadas aparecen frecuencia y fuerza contráctil, como porcentajes del valor control, para cada concentración del fármaco (abscisas). Cada punto representa la media de 8 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados en la depresión dosis-dependiente de la frecuencia son de $p < 0.05$ y $p < 0.005$ para concentraciones del fármaco de 10^{-6} M y $\geq 10^{-5}$ M respectivamente.

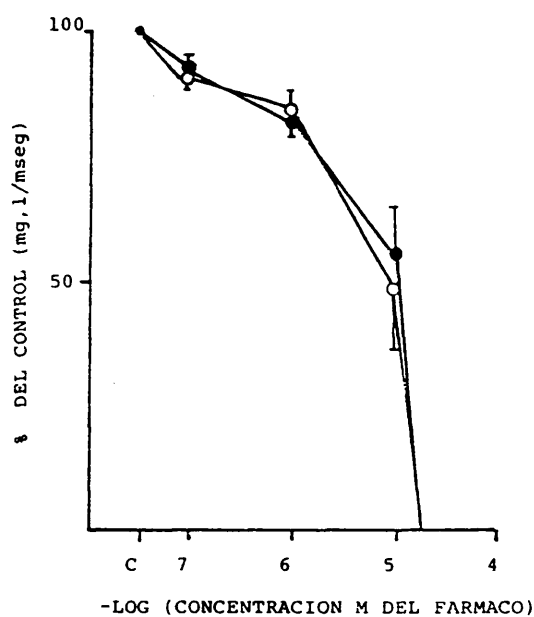


Fig. 31.- Efectos de MIAN, 10^{-7} M- $2,5 \times 10^{-5}$ M, sobre la frecuencia (O) y la contractilidad (●) en aurículas derechas espontáneas de rata. En ordenadas aparecen frecuencia y fuerza contráctil, como porcentajes del valor control, para cada concentración del fármaco (abscisas). Cada punto representa la media de 8 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados en la depresión dosis-dependiente de la frecuencia son de $p < 0.05$ y $p < 0.005$ para concentraciones del fármaco de 10^{-6} M y $\geq 10^{-5}$ M, respectivamente.

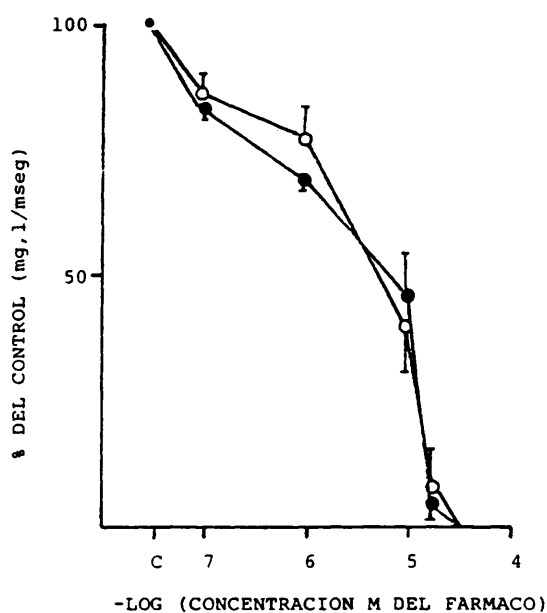


Fig. 32.- Efectos de LOF, $10^{-7}M$ - $5 \times 10^{-5}M$, sobre la frecuencia (○) y la contractilidad (●) en aurículas derechas espontáneas de rata. En ordenadas aparecen frecuencia y fuerza contráctil, como porcentajes del valor control, para cada concentración del fármaco (abscisas). Cada punto representa la media de 8 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados en la depresión dosis-dependiente de la frecuencia son de $p < 0.01$ y $p < 0.005$ para concentraciones del fármaco de $10^{-7}M$ - $10^{-6}M$ y $\geq 10^{-5}M$, respectivamente.

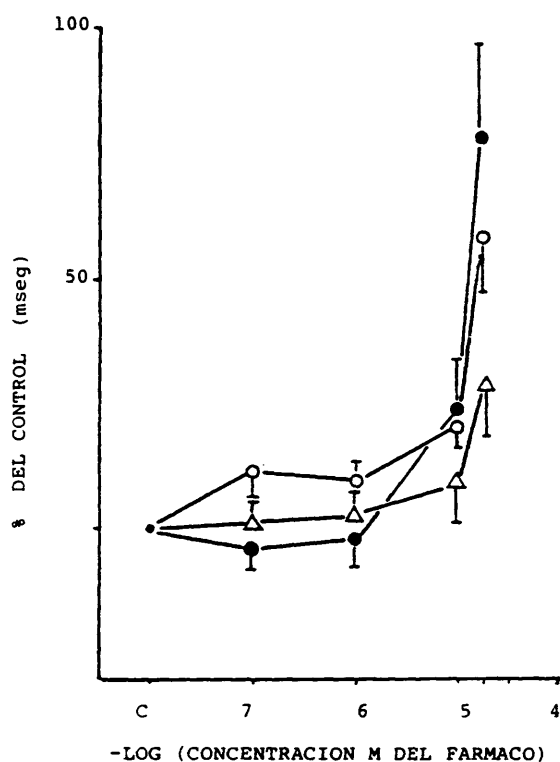


Fig. 33.- Efectos de VIL (Δ), TRA (\bullet) y NOM (\circ), 10^{-7} M- $2,5 \times 10^{-5}$ M, sobre el tiempo de recuperación del nodo del seno en aurículas derechas espontáneas de rata. En ordenadas aparece el TRNS, como porcentaje del valor control, para cada concentración del fármaco (abscisas). Cada punto representa la media de 7 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados son los siguientes: $p < 0.01$ para concentraciones de VIL $\geq 2,5 \times 10^{-5}$ M; $p \leq 0.05$ y $p < 0.005$ para concentraciones de TRA de 10^{-5} M y $\geq 2,5 \times 10^{-5}$ M, respectivamente; $y_p < 0.05$ y $p < 0.005$ para concentraciones de NOM de 10^{-7} M- 10^{-6} M y $\geq 10^{-5}$ M, respectivamente.

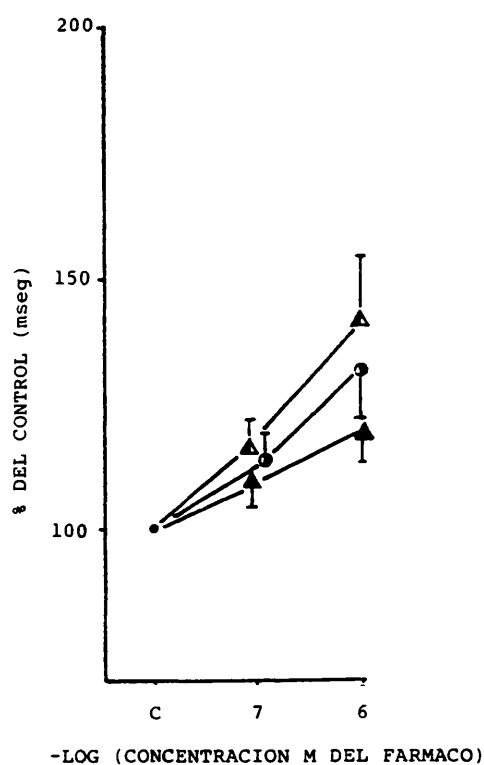


Fig. 34.- Efectos de MAP (▲), MIAN (●) y LOF (▲), 10^{-7} M- 10^{-6} M, sobre el tiempo de recuperación del nodo del seno en aurículas derechas espontáneas de rata. En ordenadas aparece el TRNS, como porcentaje del valor control, para cada concentración del fármaco (abscisas). Cada punto representa la media de 7 experimentos para MAP y de 8 experimentos para MIAN y LOF. Las barras verticales representan el error estándar de la media. Los niveles de significación alcanzados son los siguientes: $p < 0.01$ para concentración de MAP $\geq 10^{-7}$ M; $p < 0.005$ y $p < 0.01$ para concentraciones de MIAN de 10^{-7} M y $\geq 10^{-6}$ M, respectivamente; y $p < 0.01$ para concentración de LOF $\geq 10^{-7}$ M.

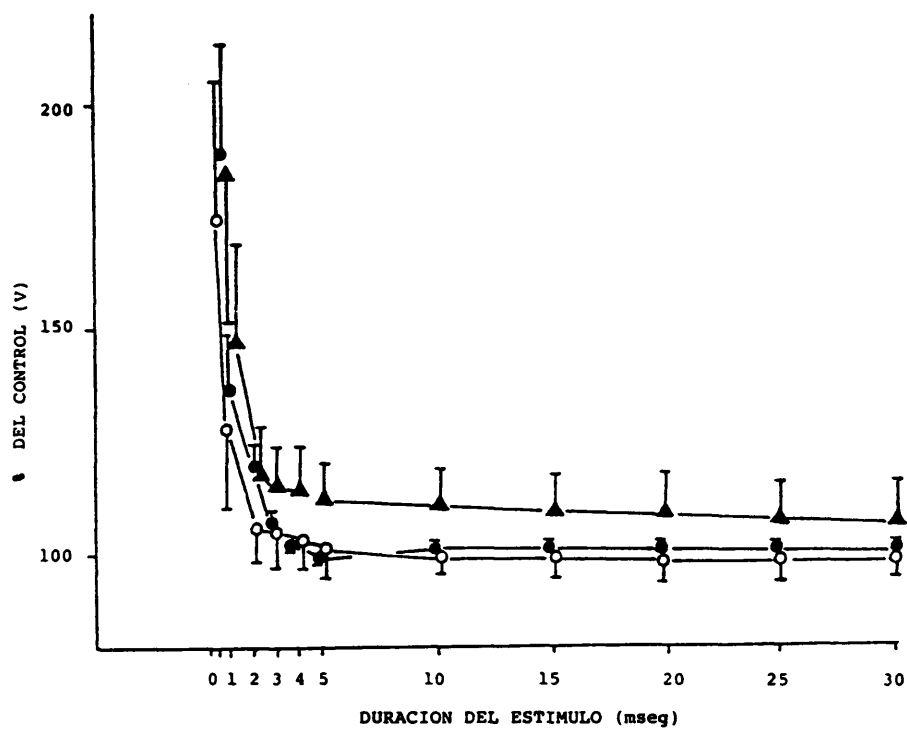


Fig. 35.- Curvas de excitabilidad control (●), y en presencia de VIL, $10^{-6}M$ (○) y $2,5 \times 10^{-5}M$ (▲), en aurículas izquierdas de rata estimuladas a 3 Hz. Ordenadas: voltajes umbrales, expresados como porcentajes del voltaje umbral para un estímulo de 30 mseg de duración, en ausencia de VIL, que se tomó como control arbitrario. Abcisas: duraciones del estímulo. Cada punto representa la media de 7 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media.

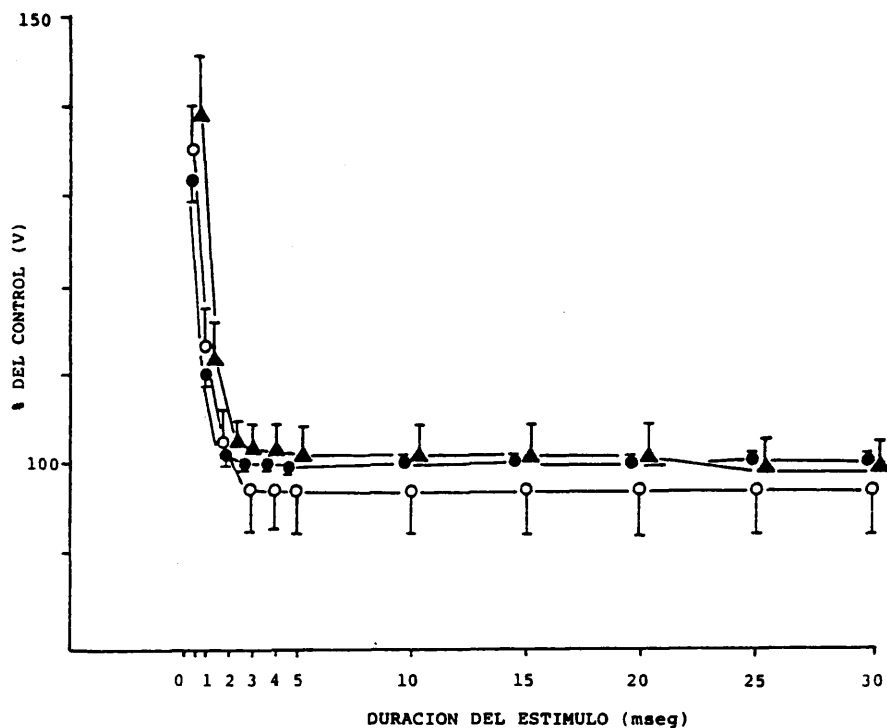


Fig. 36.- Curvas de excitabilidad control (●), y en presencia de TRA, $10^{-6}M$ (○) y $2.5 \times 10^{-5}M$ (▲), en aurículas izquierdas de rata estimuladas a 3 Hz. Ordenadas: voltajes umbrales, expresados como porcentajes del voltaje umbral para un estímulo de 30 mseg de duración, en ausencia de TRA, que se tomó como control arbitrario. Abscisas: duraciones del estímulo. Cada punto representa la media de 7 experimentos cuando menos. Las barras verticales representan el error estándar de la media.

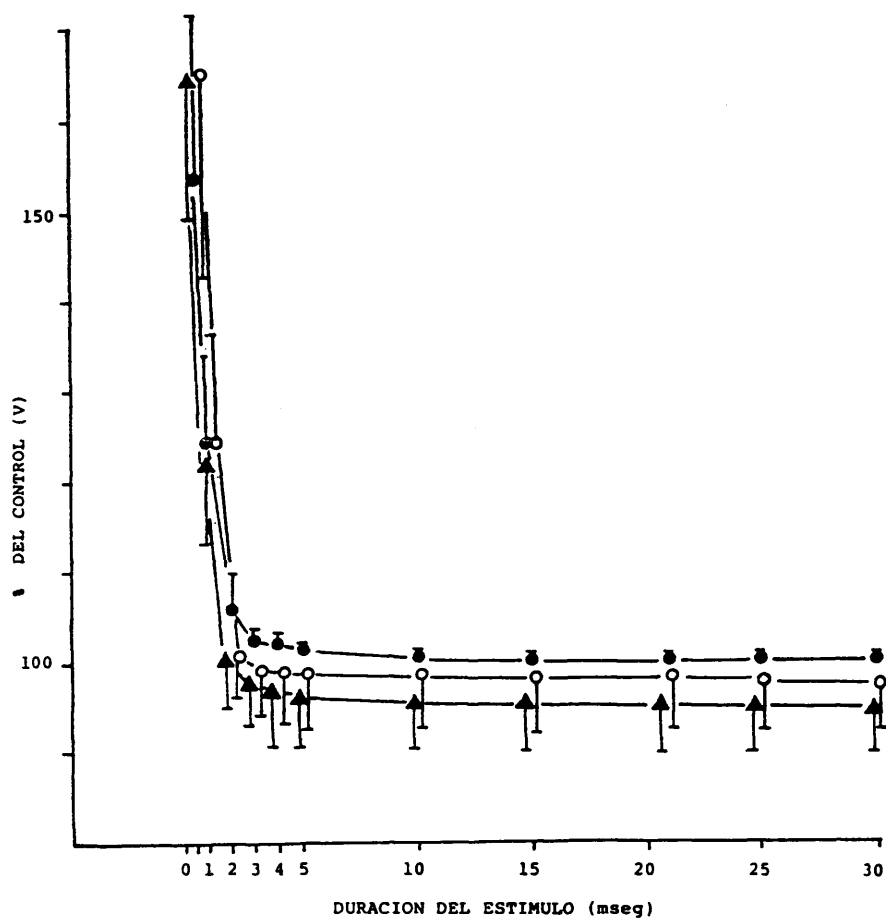


Fig. 37.- Curvas de excitabilidad control (●), y en presencia de NOM, $10^{-6}M$ (○) y $2.5 \times 10^{-5}M$ (▲), en aurículas izquierdas de rata estimuladas a 3 Hz. Ordenadas: voltajes umbrales, expresados como porcentajes del voltaje umbral para un estímulo de 30 mseg de duración, en ausencia de NOM, que se tomó como control arbitrario. Abscisas: duraciones del estímulo. Cada punto representa la media de 8 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media.

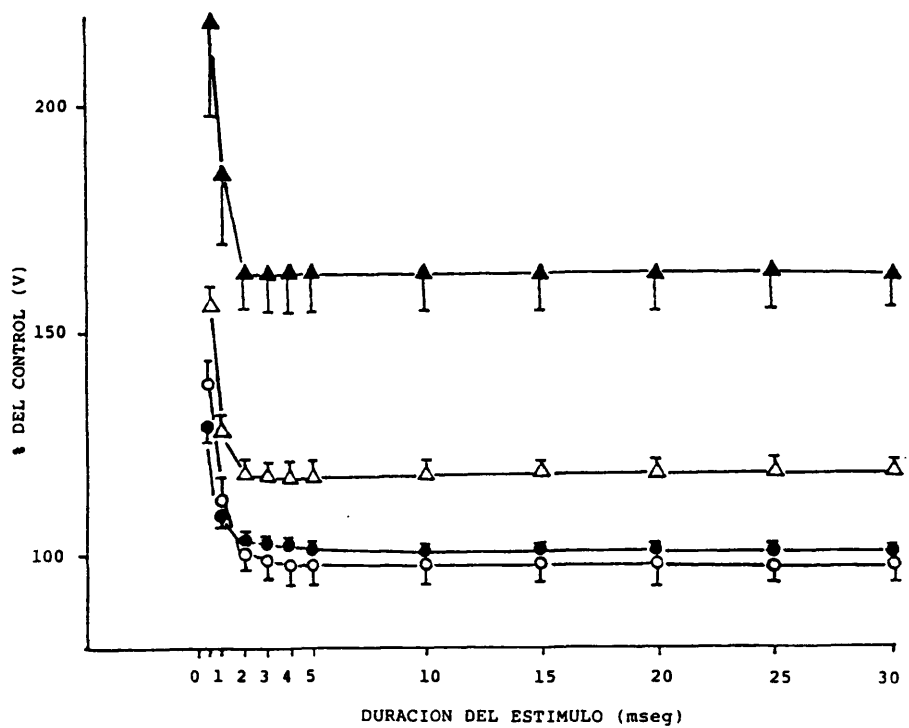


Fig. 38.- Curvas de excitabilidad control (●), y en presencia de MAP, $10^{-6}M$ (○), $10^{-5}M$ (▲) y $2,5 \times 10^{-5}M$ (△), en aurículas izquierdas de rata estimuladas a 3 Hz. Ordenadas: voltajes umbrales, expresados como porcentajes del voltaje umbral para un estímulo de 30 msec de duración, en ausencia de MAP, que se tomó como control arbitrario. Abscisas: duraciones del estímulo. Cada punto representa la media de 8 experimentos para las curvas control y en presencia de MAP, $10^{-6}M$ y $10^{-5}M$; y de sólo 3 experimentos en presencia de MAP, $2,5 \times 10^{-5}M$ (5 de las 8 preparaciones se hicieron inexcitables para dicha concentración).

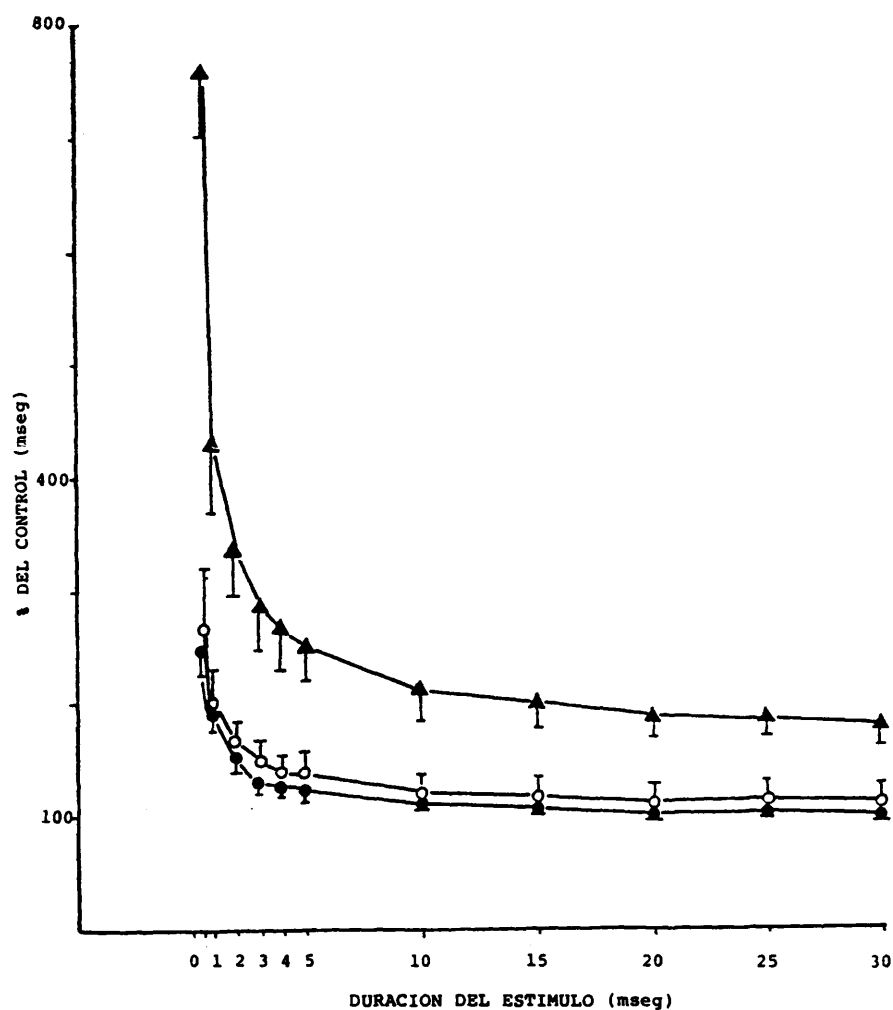


Fig. 39.- Curvas de excitabilidad control (●), y en presencia de MIAN, $10^{-6}M$ (○) y $2.5 \times 10^{-5}M$ (▲), en aurículas izquierdas de rata estimuladas a 3 Hz. Ordenadas: voltajes umbrales, expresados como porcentajes del voltaje umbral para un estímulo de 30 mseg de duración, en ausencia de MIAN, que se tomó como control arbitrario. Abscisas: duraciones del estímulo. Cada punto representa la media de por lo menos 7 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media.

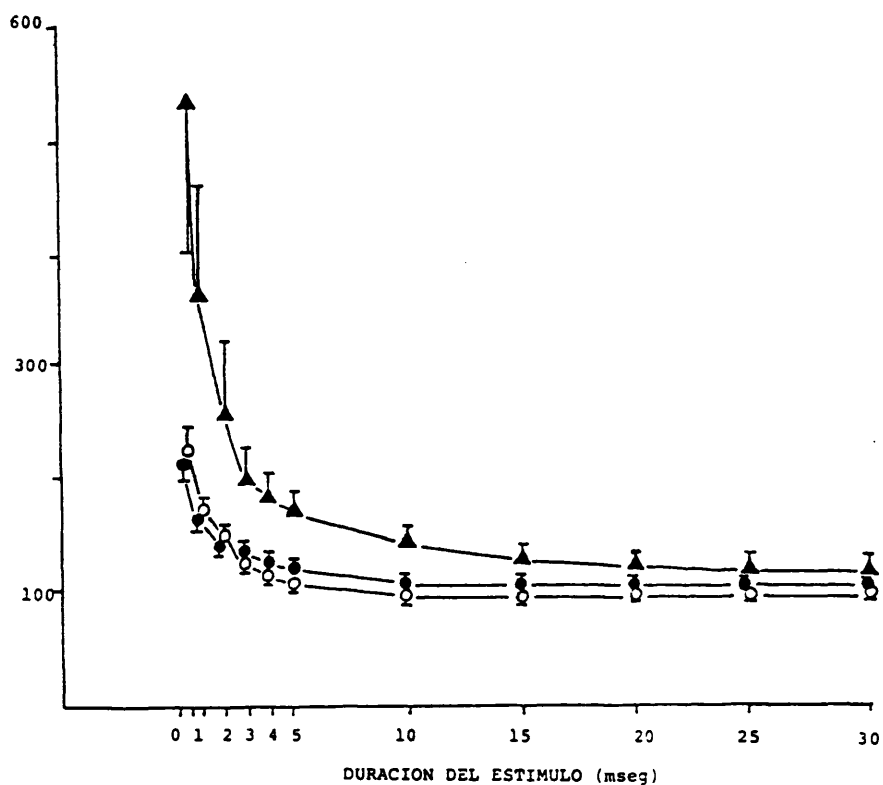


Fig. 40.- Curvas de excitabilidad control (●), y en presencia de LOF, $10^{-6}M$ (○) y $2.5 \times 10^{-5}M$ (▲), en aurículas izquierdas de rata estimuladas a 3 Hz. Ordenadas: voltajes umbrales, expresados como porcentajes del voltaje umbral para un estímulo de 30 mseg de duración, en ausencia de LOF, que se tomó como control arbitrario. Abscisas: duraciones del estímulo. Cada punto representa la media de 8 experimentos. Las barras verticales representan el error estándar de la media.

V. BIBLIOGRAFIA

- AGNOLI, A., DE GREGORIO, M., DIONISIO, A. (1983): Trazodone, a Review of Clinical Literature and Personal Experience. Angellini-Acraf SpA International Division Marketing Planning. Scientific Information 3114 (Laboratorios FHER, S.A.).
- ALEXANDER, C.S., NINO, A. (1969): Cardiovascular complications in young patients taking psychotropic drugs. Am.Heart J. 78: 757.
- ALEXANDERSON, B., SJÖQVIST, F. (1971): Individual differences in the pharmacokinetics of monomethylated tricyclic antidepressants: role of genetic and environmental factors and clinical importance. Ann.N.Y.Acad.Sci. 179: 739.
- ALEXANDERSON, B. (1972): Pharmacokinetics of desmethylinipramine and nortriptyline in man after single and multiple doses -a cross over study. Eur.J.Clin.Pharmac. 5: 1.
- ALLORI, L., CATANASE, B., CIOLI, K., QUADRI, E. : Blood Levels of AF-1161 Following Oral Administration in Man and Dogs. (Laboratorios FHER, S.A.).
- ALTAMURA, A.C., MELORIO, T., INVERNIZZI, G., COLACURCIO, F., GOMENI, R. (1983): Age-related differences in kinetics and side effects of viloxazine in man and their clinical implications. Psychopharmacology 81: 281.
- AMSTERDAM, J., BRUNSWICK, D., MENDELS, J. (1980): The clinical application of tricyclic antidepressant pharmacokinetics and plasma levels. Am.J.Psychiatry 137: 653.
- ARITA, M., SURAWICZ, B. (1973): Electrophysiological effects of phenothiazines on canine cardiac fibres. J.Pharmac Exp.Ther. 184: 619.
- ASBERG, M., CRONHOLM, B., SJÖQVIST, F., TUCK, D. (1971): Relationship between plasma levels and therapeutic effect of nortriptyline. Br.Med.J. 3: 331.
- ASBERG, M. (1976): Treatment of depression with tricyclic drugs: pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects. Pharmacopsychiatry 9: 18.
- BAILEY, D.N., SHAW, R.F. (1979): Tricyclic antidepressants:

Interpretation of blood and tissue levels in fetal overdose. J.Anal.Toxicol. 3: 43.

BALDESSARINI, R.J., WILMUTH, R.L. (1968): Psychotic reactions during amitriptyline therapy. Can.Psychiatr.Assoc.J. 13: 571.

BALDESSARINI, R.J. (1980): Drugs and the treatment of psychiatric disorders. En: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eds.: Goodman, A., Goodman, L.S., Gilman, A. McMillan, Nueva York, pg.391.

BALDESSARINI, R.J. (1983). Biomedical Aspects of Depression. American Psychiatric Press. Washington, D.C.

BALDESSARINI, R.J. (1985): Drugs and the treatment of psychiatric disorders. En: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eds.: Goodman, A., Goodman, L.S., Rall, T.W., Murad, F. MacMillan, Nueva York, pg. 387.

BAN, T.A. (1975): Comprehensive clinical studies with trazodone: therapeutic indications, dosage and adverse effects. En: Therapy in Psychosomatic Medicine. Ed. Pantoneello, F., Proc. 3rd World Congress Inter. College Psychosomatic Med. Pozzi, Roma, vol. 3, pg. 46.

BAN, T.A., McEVOY, J.P., WILSON, W.H. (1980): Viloxazine: a review of the literature. Int.Pharmacopsychiatr. 15: 118.

BARNES, R.J., KONG, S.M., WU, R. (1968): Electrocardiographic changes in amitriptyline poisoning. Br.Med.J. 3: 222.

BARRIGON, S., DE MIGUEL, B., TAMARGO, J., TEJERINA, T. (1982): The mechanism of the positive inotropic action of ketamine on isolated atria of the rat. Br.J.Pharmac. 76: 85.

BARRIGON, S., DE ANDRES, V., TEJERINA, T., TAMARGO, J. (1983): Efectos de la imipramina sobre el flujo de salida de ⁴⁵Ca en el septum aislado y perfundido de cobayo. J.Pharmac. (Paris) 14: 671.

BAUMANN, P. (1986): Pharmacogenetique du metabolisme des antidepressseurs. L'apport du test a la debrisoquine. Encephale 12: 143.

- BAYER, R., HENNEKES, R., KAUFMANN, R., MANNHOLD, R. (1975): Inotropic and electrophysiological actions of verapamil and D600 in mammalian myocardium. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmac. 290: 49.
- BAYLISS, P.F., HARCUP, J.W., MAYER, M., MILLION, R., MURPHY, J., PLANT, B., SHAOUL, E. (1974): An open study of two dose levels of vivalan (Viloxazine hydrochloride ICI 58834) in depression in general practice. J.Int.Med.Res. 2: 253.
- BEELEER, G., REUTER, H. (1977): Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. J.Physiol. 268: 177.
- BENOWITZ, N., ROSENBERG, J., BECKER, C. (1979): Cardiopulmonary catastrophes in drug-overdosed patients. Med.Clin North Am. 63: 267.
- BERNSTEIN, J. (1981): New pharmacologic approaches to depression. Drug Ther. 11: 95.
- BETHGE, K., GODT, V., BLANCO-CRUZ, E., LICHTLEN, P. (1982): Incidence of cardiac arrhythmias during antidepressant therapy with Maprotiline or Nomifensine. J.Cardiovasc.Pharmac. 4: 142.
- BIAMINO, G., NOERING, J., NEYE, G., NEYE, J. (1975): Wirkung von tuzyklischen Antidepressiva und von Nomifensin (Hol 984) auf die kontraktilen Eigenschaften des isolierten Papillarmuskels und auf den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur. Kardiologie 64 (suppl. 2): 90.
- BIGGER, J.Jr., GIARDINA, E., PEREL, J., KANTOR, S., GLASSMAN, A. (1977): Cardiac antiarrhythmic effect of imipramine hydrochloride. N.Engl.J.Med. 296: 206.
- BIGGS, J., SPIKER, D., PETIT, A., PEREL, J. (1978): Cardiovascular effects of tricyclic antidepressant drugs. In: Psychopharmacology: A Generation of Progress. Eds: Lipton, M., Di Mascio, A., Killam, F. Raven Press. Nueva York, pg. 1033.
- BIGGS, J., SPIKER, D., PETIT, J., ZIEGLER, V. (1977): Tricyclic antidepressant overdose, incidence of symptoms. J.A.M.A. 238: 135.
- BLACKWELL, B., STEFOPOULOS, A., ENDERS, P. (1978): Anticholinergic activity of two tricyclic antidepressants.

Am.J.Psychiatry 135: 722.

- BLACKWELL, B. (1982): Antidepressant drugs. En: Side Effects of Drugs, Annual 6. Ed.: Dukes, M. Excerpta Médica, Amsterdam, pg. 16.
- BOCK, J., CUMMINGS, K., JATLOW, P. (1982): Amoxapine overdose: A case report. Am.J.Psychiatry 139: 1619.
- BORGA, O., ZARNOFF, D., FORSHELL, G., SJOQVIST, F. (1969): Plasma protein binding of tricyclic antidepressants in man. Biochem.Pharmac. 18: 2135.
- BOUTELLE, W. (1980): Clinical response and blood levels in the treatment of depression with a new antidepressant drug, amoxapine. Neuropharmacology 19: 1229.
- BRAITHWAITE, R., LYNN, K., DAWLING, S., ROSSER, R. (1980): Plasma protein binding of maprotiline-influence of disease states. Br.J.Clin.Pract. 7 (supl.): 25.
- BRANCONNIER, R., COLE, J. (1981): Effects of acute administration of trazodone and amitriptyline on cognition, cardiovascular function, and salivation in the normal geriatric subject. J.Clin.Psychopharmac. 1(supl): 82s.
- BRENNAN, F. (1980): Electrophysiological effects of desmethyl-imipramine and desmethyldoxepin on canine cardiac Purkinje fibers. Toxicol.Applied Pharmac. 74: 195.
- BRIANT, R., REID, J., DOLLERY, C. (1973): Interaction between clonidine and desipramine in man. Br.Med.J. 1: 522.
- BRODIE, H., MURPHY, D., GOODWIN, F., BUNNEY, W. (1971): Catecholamines and mania: The effect of alpha-methyl-p-tyrosine on manic behavior and catecholamine metabolism. Clin.Pharmacol.Ther. 12: 218.
- BRORSON, L., WENNERBLOM, B. (1982): Effect of the tetracyclic antidepressant drug maprotiline on cardiac electrophysiology in human volunteers. J.Cardiovasc.Pharmac. 4: 531.
- BROSANAN, R., BUSBY, A., HOLLAND, R. (1976): Cases of overdose with Viloxazine hydrochloride (Vivalan).

J.Int.Med.Res. 4: 83.

- BROSNAN, R., HOLLAND, R. (1977): Overdosage attempts with Viloxazine ("Vivalan"). IX Intern.Congress on Suicide Prevention and Crisis Intervention. Helsinki
- BRUNSWICK, D., AMSTERDAM, J., MENDELS, J., STERN, S. (1979): Prediction of steady-state imipramine and desmethyl-imipramine plasma concentrations from simple-dose data. Clin.Pharmac.Ther. 25: 605.
- BUCKLEY, J., STEENBERG, M., JANDHYALA, B., PEREL, J. (1975): Effects of imipramine, desmethylinipramine and their 2-OH-metabolites on hemodynamics and myocardial contractility. Fed.Proc. 34: 450.
- BUNNEY, W.Jr., DAVIS, J. (1965): Norepinephrine in depressive reactions. Arch.Gen.Psychiatry 13: 483.
- BUNNEY, W.Jr., MURPHY, P., GOODWIN, F. (1972): The "switch process" in manic-depressive illness. Arch.Gen.Psychiatry 27: 295.
- BURCKHARDT, D., RAEDER, E., MULLER, V., IMHOF, P., NEUBAUER, H. (1978): Cardiovascular effects of tricyclic and tetracyclic antidepressants. J.A.M.A. 239: 213.
- BURGESS, C., MONTGOMERY, S., WADSWORTH, J., TURNER, P. (1979): Cardiovascular effects of amitriptyline, mianserin, zimelidine, and nomifensine in depressed patients. Postgrad.Med.J. 55: 704.
- BURGESS, C., HAMES, T., GEORGE, C. (1982): The electrocardiographic and anticholinergic effects of trazodone and imipramine in man. Eur.J.Clin.Pharmac. 23: 417.
- BURROWS, G., VOHRA, J., DUMOVIC, P., MAGUIRE, K., SCOGGINS, B., DAVIES, B. (1977): Tricyclic antidepressant drugs and cardiac conduction. Prog. Neuro-Psychopharmac. Pergamon Press, Londres, vol. 1, pg. 329.
- BURROWS, G., VOHRA, J., DUMOVIC, P., SCOGGINS, B., DAVIES, B. (1978a): Cardiologic effects of nomifensine, a new antidepressant. Med.J.Aust. 1: 341.
- BURROWS, G., VOHRA, J., DUMOVIC, P. (1978b): Cardiologic studies with antidepressant drugs. En: Depressive Disorders. Symp. Roma, Schattauer, Stuttgart, pg. 377.

- BURROWS, G., NORMAN, T., DAVIES, B. (1980): A comparative study of amoxapine and amitriptyline for depressive illness. *Aust.Family Physician*. 9: 762.
- CALDWELL, A. (1978): History of Psychopharmacology. En: *Principles of Psychopharmacology*. Eds.: Clark, G., Del Giudice, J. Academic Press, Nueva York, pg. 9.
- CARLSSON, C., DENKER, S., GRIMBY, G. (1978): Circulatory studies during physical exercise in mentally disordered patients. *Acta Med.Scand*. 184: 499.
- CARLSSON, A. (1984): Current theories on the mode of action of antidepressant drugs. En: *Frontiers in Biochemical and Pharmacological Research in Depression*. Eds.: Usdin, E., Asberg, M., Bertilsson, L., Sjöqvist, F. Raven Press, Nueva York, pg. 213.
- CARMELIET, E., VEREECKE, J. (1979): Electrogenesis of the action potential and automaticity. En: *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System*. Eds.: Berne, R., Speralakis, N., Geiger, S. Am.Physiol.Soc Bethesda, Maryland, vol. 1, pg. 269.
- CASE, D., DPHIL, B. (1975): Blood level assay of Viloxazine. *J.Int.Med.Res*. 3 (supl. 3): 47.
- CASE, D., REEVES, P. (1975): The disposition and metabolism of ICI 58.834 (viloxazine) in humans. *Xenobiotica* 5: 113.
- CHAND, S., CROME, P., DAWLING, S. (1981): One hundred cases of acute intoxication with mianserin hydrochloride. *Pharmacopsychiatry* 14: 15.
- CHARALAMPOUS, K. (1972): Amoxapine: A clinical evaluation in depressive syndromes. *Curr.Ther.Res*. 14: 657.
- CHRIST, O. (1977): Pharmakokinetik nach orales gabe von 36984-¹⁴C. En: *Alival (Nomifensin)-Symposium über Ergebnisse der experimentellen und klinischen Prüfung*. Berlin, Schattauer, Stuttgart, pg. 99.
- CILES, H. (1963): Imipramine poisoning in childhood. *Br.Med.J*. 2: 844.
- CLARK, W., DE GIUDICE, J. (Eds.) (1978): *Principles of Psychopharmacology*. Academic Press, Nueva York.

- COCCARO, E., SIEVER, L. (1985): Second generation antidepressants: A comparative review. *J.Clin.Pharmac.* 25: 241.
- COHEN, B., HARRIS, P., ALTESMAN, R., COLE, J. (1982): Amoxapine: neuroleptic as well as antidepressant? *Am.J.Psychiatry* 139: 1165.
- CONTI, L., CASANO, G., SARTESCHI, P. (1978): Experiencias clínicas con mianserina. En: *Progresos de la Farmacoterapia de la Depresión: Mianserina HCl*. Eds.: Drykoningen, G., Linford, W., Ruiz, C. Excerpta Médica. Amsterdam, pg. 66.
- COOPER, T., SIMPSON, G., LEE, H. (1976): Thymoleptic and neuroleptic drug plasma levels in psychiatry: current status. *Int.Rev.Neurobiol.* 19: 269.
- COOPER, T., KELLY, R. (1978): GLC Analysis of Loxapine, Amoxapine and their metabolites in serum and urine. *Pharmac.Sci.* 68: 216.
- COPPEN, A., KOPERA, H. (1978): Workshop on the clinical pharmacology and efficacy of mianserin. *Br.J.Clin. Pharmac.* 5(supl): 91S.
- COULL, D., CROOKS, J., DINGWALL-FORPYCE, I., SCOTT, A., WEIR, R. (1970a): Amitriptyline and cardiac disease: risk of sudden death identified by monitoring system. *Lancet* 2: 590.
- COULL, D., CROOKS, J., DINGWALL-FORDYCE, I., SCOTT, A., WEIR, R. (1970b): A method of monitoring drugs for adverse reactions: amitriptyline and cardiac disease. *Eur.J.Clin.Pharmac.* 3: S1.
- COUPET, J., RAUH, C., SZUES-MYERS, V., YUNGER, L. (1979): 2-cloro-11-(1-piperozinyl)dibenz(b,f [1,4] oxazepine (Amoxapine), an antidepressant with antipsychotic properties. A possible role for 7-hydroxyamoxapine. *Biochem.Pharmac.* 28: 2514.
- CREWS, F., SMITH, C. (1978): Presynaptic alpha-receptor subsensitivity after long-term antidepressant treatment. *Science* 202: 322.
- CROME, P., NEWMAN, B. (1977): Poisoning with maprotiline and mianserin. *Br.Med.J.* 2: 260.
- CROME, P., NEWMAN, B. (1979b): The problem of tricyclic

- antidepressant poisoning. Postgrad.Med.J. 55: 528.
- CROME, P., NEWMANN, B. (1979c): Fetal tricyclic antidepressant poisoning. J.R.Soc.Med. 72: 649.
- CROME, P. (1982): Antidepressant overdose. Drugs 23: 431.
- CUENCA, E., GIBERT-RAHOLA, J., CASAIS, L. (1981): Antidepressivos y antimaníacos. En: Perspectivas Terapéuticas con su Fundamento Farmacológico: Sistema Nervioso Central. Eds. Esplugues, J. Fundación García-Muñoz, Valencia, Vol. 5, pg. 337.
- DAVIES, R., TUCKER, G., HARROW, M., DETRE, T. (1971): Confusional episodes and antidepressant medication. Am.J.Psychiatry 128: 127.
- DAVIES, B., BURROWS, G., DUMOVIC, P., VOHRA, J., HUNT, D., SLOMAN, G., SCOGGINS, B. (1975): Effects on the heart of different tricyclic antidepressants. En: Sinequan (Doxepin HCl): A monograph of Recent Clinical Studies. Ed.: Mendels, J. Excerpta Médica, Amsterdam, pg. 54.
- DAVIS, J. (1975): Critique of single-amine theories: Evidence of a cholinergic influence in the major mental illnesses. En: Biology of the Major Psychoses. Ed.: Freedman, D.X. Raven Press, Nueva York, pg. 333.
- DAVIS, J. (1976): Overview: maintenance therapy in psychiatry II. Affective disorders. Am.J.Psychiatry 133: 1.
- DAVIS, J. (1980): Antidepressant drugs. En: Comprehensive Textbook of Psychiatry. Eds.: Kaplan, H.I., Freedman A.M., Sadock, B.J., Williams & Wilkins, Baltimore, vol. 3, pg. 2290.
- DELFT, van A., LAMAR, J., HOWELINGEN, van, P., RIEZEN, van, H. (1975): Cardiovascular effects of high doses of imipramine and ORG GB94 in the beagle dog. SDG Release Report nº 405 (Laboratorios Organón).
- DEMAREST, D. (1983): Death involving trazodone. J.Anal.Toxicol. 7: 63.

- DENCKER, H., DENCKER, S., GREEN, A., NAGY, A. (1975): Intestinal absorption, demethylation and enterohepatic circulation of imipramine. Clin.Pharmacol.Ther. 19: 584.
- DENCKER, S., LUNDIN, L., JENSEN, K., KLITGAARD, N., WRAEE, O., EGGERT-HANSEN, L., AHLFORS, V., TUOMIKOSKI, S., PIHKANEN, T., JORGENSEN, H., OSE, E. (1982): Nomifensina e Imipramina en depresión endógena. Un estudio multicéntrico doble ciego escandinavo. Traducción del Int.Pharmacopsychiat. 17 (supl. 1): 116 (Laboratorios HOECHST).
- DHALLA, N., TAKEO, S., PANAGIA, V. (1980): Effects of chlorpromazine and imipramine on rat heart subcellular membranes. Biochem.Pharmacol. 29: 629.
- DREISBACH, R. (1980): Handbook of Poisoning. Lange Medical Publications, Los Altos, California, pg. 415.
- DRYKONINGEN, G., PINDER, R., RIDDER, J. (1978): Revisión de casos de sobredosificación de mianserina. En: Progresos de la Farmacoterapia de la Depresión: Mianserina HCl. Eds.: Drykoningen, G., Linford, W., Ruiz, C. Excerpta Médica. Amsterdam, pg. 75.
- EDWARDS, J., GOLDIE, A. (1983): Mianserin, maprotiline and intracardiac conduction. Br.J.Pharmacol. 15 (supl. 1): 249S.
- ELLISON, D., CAMPBELL, I. (1986): Studies on the role of α_2 -adrenoceptors in the control of synaptosomal [3 H]5-hydroxytryptamine release: Effects of antidepressant drugs. J.Neurochem. 46: 218.
- ELONEN, E., MATTILA, M., SAARNIVARA, L. (1974): Cardiovascular effects of amitriptyline, nortriptyline, protriptyline, and doxepin in conscious rabbits. Eur.J.Pharmacol. 28: 178.
- ELONEN, E., LINNOILA, M., KUKKARI, M., MATTILA, M. (1975): Concentration of tricyclic antidepressants in plasma heart and skeletal muscle after their intravenous infusion to anesthetized rabbits. Acta Pharmacol.Toxicol. 37: 274.
- ERIKSOO, E., ROHTE, O. (1970): On the chemistry and pharmacology of a new potential antidepressant, Leo 640. Arzneim.Forsch. 20: 1561.

- FEKETE, M., BORSY, J. (1964): On the antiarrhythmic effect of some thynoleptics (amitriptyline, imipramine, trimipromine and desmethyylimipramine). Med.Exp. 10: 93.
- FISCHBACH, R. (1974): Die Depression in der Sicht des praktischen Azztes. Ciba Geigy, Viena, pg. 67.
- FLECKENSTEIN, A. (1983): Calcium antagonism in heart and smooth muscle. Experimental facts and therapeutic prospects. John Wiley, Nueva York.
- FORSHELL, G., SIWERS, B., TUCK, J. (1976): Farmacocinética de la lofepramina en el hombre: relación con la inhibición de la captación de noradrenalina. Traducción suministrada por MERCK-IGODA. Eur.J.Clin. Pharmac. 9: 291.
- FOURON, J., CHICOINE, R. (1981): ECG changes in fetal imipramine (tofranil) intoxication. Pediatrics 48: 777.
- FOWLER, N., MCCALL, D., CHOU, T., HOLMES, J., HANENSON, I. (1976): Electrocardiographic changes and cardiac arrhythmias in patients receiving psychotropic drugs. Am.J.Cardiol. 37: 223.
- FREEMAN, J., MUNDY, G., BEATTIE, R., RYAN, C. (1969): Cardiac abnormalities in poisoning with tricyclic antidepressants. Br.Med.J. 2: 610.
- FREYSCHUSS, V., SJÖQVIST, F., TUCK, D., ASBERG, M. (1970): Circulatory effects in man of nortriptyline, a tricyclic antidepressant drug. Pharmac.Clin. 2: 68.
- FULLER, R., WONG, D. (1985): Effects of antidepressants on uptake and receptor systems in the brain. Prog.Neuro-Psychopharmac.Biol.Psychiatry 9: 485.
- GAMMON, G., HANSEN, C. (1984): A case of akinesia induced by amoxapine. Am.J.Psychiatry 141: 283.
- GARATTINI, S. (datos no publicados): Preliminary data on the cardiac effects of Nomifensine. Internes Bericht. (Laboratorios HOECHST).
- GARCIA DE JALON, P., GARCIA-MIÑOR, C., LASTRA, L., TAMARGO, J. (1975): Automatism suppression by tricyclic antidepressant agents on rat rat right ventricle. Arch.Farmac.Toxicol. 1: 53.

- GARCIA DE JALON, P., RODRIGUEZ, S., TAMARGO, J. (1979): Electrophysiological effects of imipramine in guinea-pig myocardium. *Br.J.Pharmac.* 63: 373.
- GARD, H., KNAPP, D., WALLE, T., GAFFNEY, T., HANENSON, I. (1973): Qualitative and quantitative studies on the disposition of amitriptyline and other tricyclic antidepressant drugs in man as it relates to the management of the overdosed patient. *Clin.Toxicol.* 6: 571.
- GARNIER, R., DELABY, F., CHABAUX, CH., BENZAKEN, C., BISMUTH, CH., EFTHYMIU, M. (1982): Intoxication Aigue par la Nomifensine. *Actualités psychiatriques* 12: 114.
- GAULTIER, M., BOISSIER, J., GORCEIX, A., SIMON, P. (1965): The cardiotoxicity of imipramine in man and animals. *Proc.Em.Soc.Study Drug Toxicity* 6: 171.
- GELENBERG, A., COOPER, D., DOLLER, J., MALOOF, F. (1979): Galactorrhea and prolactinemia associated with amoxapine therapy: report of a case. *J.A.M.A.* 242: 1900.
- GERSHON, S., NEWTON, R. (1980): Lack of anticholinergic side effects with a new antidepressant: trazodone. *J.Clin.Psychiatry* 41: 100.
- GHOSH, A. (1981): Cardiovascular effects of maprotiline. En: *New Dimensions in Antidepressants: Ludiomil. Excerpta Médica. Nueva York.*
- GIARDINA, E., BIGGER, J.Jr., GLASSMAN, A., PEREL, J., KANTOR, S. (1979): The electrocardiographic and antiarrhythmic effects of imipramine hydrochloride at therapeutic plasma concentrations. *Circulation* 60: 1045.
- GIARDINA, E. (1982): Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants. *N.Engl.J.Med.* 307: 821.
- GIEBISCH, G., WEIDMANN, S. (1971): Membrane currents in mammalian ventricular heart muscle fibres using a voltage clamp technique. *J.Gen.Physiol.* 57: 290.
- GLASSMAN, A., PEREL, J. (1978): Tricyclic blood levels and clinical outcome: a review of the art. En: *Psychopharmacology. A Generation of Progress.*

Eds.: Lipton, M.A., Di Mascio, A., Killam, K.F.
Raven Press, Nueva York, pg. 917.

- GLASSMAN, A., BIGGER, J.Jr., GIARDINA, E., KANTOR, S., PEREL, J., DAVIES, M. (1979): Clinical characteristics of imipramine-induced orthostatic hypotension. *Lancet* 1: 468.
- GLASSMAN, A., BIGGER, J.Jr. (1981): Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants. *Arch.Gen.Psychiatry* 38: 815.
- GLASSMAN, A., JOHNSON, L., GIARDINA, E., WALSH, B., ROOSE, S., COOPER, T., BIGGER, J.Jr. (1983): The use of imipramine in depressed patients with congestive heart failure. *J.A.M.A.* 250: 1997.
- GOEL, K., SHANKS, R. (1974): Amitriptyline and imipramine poisoning in children. *Br.Med.J.* 1: 261.
- GOLDBERG, H., DIMASCIO, A. (1978): Psychotropic drugs in pregnancy. En: *Psychopharmacology: A Generation of Progress*. Eds.: Lipton, M.A., Dimascio, A., Killam, K.F. Raven Press, Nueva York, pg. 1047.
- GOLDBERG, M., SPECTOR, R. (1982): Amoxapine overdose: Report of two patients with severe neurologic damage. *Ann.Intern.Med.* 96: 463.
- GOMOLL, A. (1978 datos no publicados): Comparative cardiac actions of trazodone and imipramine in the anesthetized dog. Study Report GOMO-AW-07256, Mead Johnson Research Center, Evansville, Indiana. (Laboratorios FHER, S.A.).
- GOMOLL, A., BYRNE, J. (1981): Cardiovascular effects of trazodone in animals. *J.Clin.Psychopharmac.* 1 (supl. 6): 70S.
- GOODLET, I., SUGRUE, M. (1974): The effects of a new antidepressant, ORGB94, on amine uptake mechanism. *Br.J.Pharmac.* 52: 431P.
- GOODWIN, F., MURPHY, D., BORDIE, H., BUNNEY, W. (1976): L-dopa, catecholamines and behavior. A clinical and biochemical study in depressed patients. *Biol.Psychol.* 2: 341.
- GOODWIN, F. (1983): The impact of tricyclic antidepressants and lithium on the course of recurrent effective

- disorders. McLean Hosp.J. 8: 1.
- GORDON, E. (1980): Plasma levels and clinical effects in the treatment of depression with maprotiline. Br.J.Clin.Pract. 7 (supl. 1): 34.
- GRAM, L., CHRISTIANSEN, J., OVERO, K. (1973): Pharmacokinetic interaction between tricyclic antidepressants and other psychopharmaca. Acta Psychiatr.Scand. (supl.) 243: 52.
- GRAM, L., CHRISTIANSEN, J. (1975): First-pass metabolism of imipramine in man. Clin.Pharmacol.Ther. 17: 555.
- GRANACHER, R., BALDESSARINI, R. (1975): Physostigmine in the acute anticholinergic syndrome associated with antidepressant and antiparkinson drugs. Arch.Gen.Psychiatry 32: 375.
- GREEN, S., KENDALL-TAYLOR, P. (1977): Heart block in mianserin hydrochloride overdose. Br.Med.J. 2: 1190.
- GREENBLATT, E., LIPPA, A., OSTERBERG, A. (1978): The neuropharmacological actions of amoxapine. Arch.Int.Pharmacodyn. 233: 107.
- GREENBLATT, E., HARDY, R., KELLY, R. (1979): Amoxapine. En: Pharmacological and Biochemical Properties of Drug Substances. Ed.: Goldberg, M.N. American Pharmaceutical Association, Washington, D.C. vol. 2, pg. 1.
- GREENWOOD, D. (1975): Animal pharmacology of viloxazine (Vivalan). J.Int.Med.Res. 3 (supl. 3): 18.
- GRÜTER, W. (1972): Contributions to discussions. En: Depressive Illness. Ed.: Kielholz, P. Huber, Berna, pg. 204.
- GRÜTER, W., PÖLDINGER, W. (1982): Maprotiline. En: Modern Problems of Pharmacopsychiatry. Ed.: Ban, T.A. Karger, Basel, vol. 18, pg. 17.
- HALL, H., ROSS, S., SALLEMAR, M. (1984): Effect of destruction of central noradrenergic and serotonergic nerve terminals by systemic neurotoxins on the long-term effects of antidepressants on beta-adrenoceptors and 5-HT₂ binding sites in the rat cerebral cortex. J.Neural.Transm. 59: 9.

- HAYES, J., BORN, G., ROSENBAUM, a. (1977): Incidence of orthostatic hypotension in patients with primary affective disorders treated with tricyclic antidepressants. *Mayo Clin.Proc.* 52: 509.
- HAYES, R., GERNER, R., FAIRBANKS, L., MORAN, M., WALTUCH, L. (1983): ECG findings in geriatric depressives given trazodone, placebo, or imipramine. *J.Clin.Psychiatry* 44: 180.
- HEIMAN, E. (1977): Cardiac toxicity with thioridazine-tricyclic antidepressant combination. *J.Nerv.Ment.Dis.* 165: 139.
- HENRY, J., ALI, C. (1983): Trazodone overdosage. Experience from a poison information service. *Hum.Toxicol.* 2: 353.
- HENRY, J., ALI, C., CALDWELL, R., FLANAGAN, R. (1983, datos no publicados): Acute trazodone poisoning: Clinical signs and plasma concentrations. ANGELLIN-ACRAF JpA INTERNATIONAL DIVISION MARKETING PLANNING. Scientific Information 3107 (Laboratorios FHER, S.A.).
- HEPTNER, W., HORNKE, I., CAVAGNA, F., FEHLHABER, H., RUPP, W., NEUBAUER, H. (1978): Metabolism of Nomifensine in man and animal species. *Arzneim.Forsch.* 28: 58.
- HESSEL, L., VIDAL, E., MICHEL, J., LIOZON, F. (1979): Maprotiline at états dépressifs réactionnels des coronariens. *Revue méd. Limoges* 10: 137.
- HIMMELHOCH, J. (1981): The cardiovascular effects of trazodone in humans. *J.Clin.Psychopharmac.* 1 (supl.): 76.
- HOFFMANN, I., ERHART, G., SCHMITT, K. (1971): 8-Amino-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline, eine neue gruppe antidepressiver Psychopharmaka. *Arzneim.Forsch.* 21: 1045.
- HOFFMANN, I. (1973): 8-Amino-2-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline, a new antidepressant. *Arzneim.Forsch.* 23: 45.
- HOLLISTER, L. (1978): Clinical Pharmacology of Psychotherapeutic Drugs. Churchill Livingstone, Edinburgh, pg. 68.

- HORWELL, D. (1985): Antidepressants. En: Drugs in Central Nervous System Disorders. Ed.: Horwell, D.C. Marcel Dekker, Nueva York-Basel, pg. 71.
- INNES, I., NICKERSON, M. (1975): Atropine, scopolamine and related antimuscarinic drugs. En: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eds.: Goodman, L.S., Gilman, A. MacMillan, Nueva York, pg. 514.
- IRWIN, M., SPAR, J. (1983): Reversible cardiac conduction abnormality associated with trazodone administration. Am.J.Psychiatry 140: 945.
- ISENBERG, G. (1977a): Cardiac Purkinje fibres. Resting, action, and pacemaker potential under the influence of $[Ca^{2+}]_i$ as modified by intracellular injection techniques. Pflügers Arch. 371: 51.
- ISENBERG, G. (1977b): Cardiac Purkinje fibres. $[Ca^{2+}]_i$ Controls steady state potassium conductance. Pflügers Arch. 371: 71.
- ISENBERG, G., TAMARGO, J. (1985): Effect of imipramine on calcium and potassium currents as analyzed in isolated bovine ventricular myocytes. Eur.J.Pharmac. 108: 121.
- ITIL, T., POLVAN, N., HSU, W. (1972): Clinical and EEG effects of GB-94 a "tetracyclic" antidepressant (EEG model in discovery of a new psychotropic drug). Curr.Ther.Res. 14: 395.
- ITIL, T., POLVAN, N., DINCMEN, K., EGILMEZ, S., SUNGERBEY, K. (1974): New drug developments in the Netherlands: Tetracyclic psychotropic drugs. Dis.Nerv.Sys. 35: 10.
- IVERSEN, L. (1967): The uptake and storage of noradrenaline in sympathetic nerves. Cambridge University Press, Londres.
- JACKSON, J. (1982): Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants. En: Cardiovascular Drugs and the Management of Heart Disease. Eds.: Ewy, GA., Bressler, R. Raven Press, Nueva York, pg. 285.
- JAFFE, K., ZISOOK, S. (1978): Galactorrhea in a patient treated with amoxapine. J.Clin.Psychiatry 39: 821.

- JANDHYALA, B., STEENBERG, M., PEREL, J., MANIAN, A., BUCKEY, J. (1977): Effects of several tricyclic antidepressants on the hemodynamics and myocardial contractility of the anesthetized dogs. *Eur.J.Pharmac.* 42: 403.
- JANSEN, P., DRYKONINGEN, G., RIDDER, J. (1977): Poisoning with antidepressants. *Br.Med.J.* 2: 896.
- JANOWSKY, D., EL-YOUSEF, M., DAVIS, J., SEKERKE, H. (1972a): A cholinergic/adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* 2: 632.
- JANOWSKY, D., EL-YOUSEF, M., DAVIS, J., HUBBARD, B., SEKERKE, H. (1972b): Cholinergic reversal of manic symptoms. *Lancet* 2: 1236.
- JANOWSKY, D., CURTIS, G., ZISOOK, S., KUHN, K., RESOVSKY, K., LEWINTER, M. (1983): Ventricular arrhythmias possible aggravated by Trazodone. *Am.J.Psychiatry* 140: 796.
- JASKARI, M., AHLFORS, U., GINMAN, L., LYDECKEN, K., TIENARI, P. (1977): Three double-blind comparative trials of mianserin (ORG GB94) and amitriptyline in treatment of depressive illness. *Neuro-Psychopharmac.* 10: 101.
- JAUCH, R., KOPITAR, Z., PROX, A., ZIMMER, A. (1976): Pharmakokinetik und Stoffwechsel von Trazodone beim Menschen *Arzneim.Forsch.* 26: 2084.
- JEFFERSON, J. (1974): Hypotension from drugs: Incidence, peril, prevention. *Dis.Nerv.Sys.* 35: 66.
- JEFFERSON, J. (1975): A review of the cardiovascular effects and toxicity of tricyclic antidepressants. *Psychosom Med.* 37: 160.
- JENNINGS, A., LEVEY, A., HARRINGTON, J. (1983): Amoxapine associated acute renal failure. *Arch.Intern.Med.* 143: 1525.
- JICKS, H., SLONE, d., SHAPIRO, S., HEINONEN, O., LAWSON, D., LEWIS, G., JUSKO, W., SISKIND, V., HARTZ, S., GAETANO, L., MACLAUGUIN, D., PARKER, W., WIZWER, P., DINAN, B., BAXTER, C., MIETTINEN, O., BORDA, I., NIR, I., LEVY, M., ELIAKIM, M., SUPERSTINE, E., BIRNBAUM, CALABRESSI, P. (1972): Adverse reactions to the tricyclic antidepressant

- drugs: Report from Boston Collaborative Drug Surveillance Programa. Lancet 1: 529.
- JUE, S., DAWSON, G., BROGDEN, R. (1982): Amoxapine. A review of its pharmacology and efficacy in depressed states. *Drugs* 24: 1.
- JUKES, A. (1975): Maprotiline (Ludomil^R): Side effects and overdosage. *J.Int.Med.Res.* 3 (supl. 2): 126.
- KANTOR, S., BIGGER, J.Jr., GLASSMAN, A., MACKEN, D., PEREL, J. (1975): Imipramine-induced heart block: A longitudinal case study. *J.A.M.A.* 231: 1364.
- KANTOR, S., GLASSMAN, A., BIGGER, J.Jr., PEREL, J., GIARDINA, E. (1978): The cardiac effects of therapeutic plasma concentrations of imipramine. *Am.J.Psychiatry* 135: 534.
- KLAWANS, H., WEINER, W., NAUSIEDA, P., GOETZ, C. (1981): Textbook of Clinical Neuropharmacology. Raven Press. Nueva York, pg. 181.
- KOPERA, H., SCHENK, H. (1977): Poisoning with antidepressants. *Br.Med.J.* 2: 773.
- KOPERA, H. (1978): Anticholinergic and blood pressure effects of mianserin, amitriptyline and placebo. *Br.J.Clin.Pharmac.* 5 (supl. 1): 29S.
- KOPERA, H., FLUCH, N., HARPE, H., KLEIN, W., STULEMEIJER, S. (1980): Cardiovascular effects of mianserin - a comparative study with amitriptyline and a placebo in healthy subjects. *Int.J.Clin.Pharmac.Ther Toxicol.* 18: 104.
- KOSS, F., BUSCH, U. (1980): Farmacocinética y metabolismo de AFL161 en distintas especies. En: Aportaciones Psicofarmacológicas a los Síndromes Depresivos. *Progresos en Psicofarmacología*. Ed.: Ruiz, M., Cepcy, P. Barcelona, vol. 3, pg. 15.
- KOWALSKI, A., STANLEY, R., DENNERSTEIN, L., BURROWS, G., MAGUIRE, K. (1985): The side effects of antidepressant medication: A double-blind comparison of two antidepressants in a non-psychiatric population. *Br.J.Psychiatry* 147: 413.
- KRISTIANSEN, E. (1961): Cardiac complications during treatment with imipramine (tofranil). *Acta Psych.Neurol. Scand.* 36: 427.

- KULIG, K., RUMACK, B., SULLIVAN, J., BRANDT, H., SPYKER, D., DUFFY, J., SHIPE, J. (1982): Amoxapine overdose: Coma and seizures without cardiotoxic effects. J.A.M.A. 248: 1092.
- KULIG, K. (1986): Management of poisoning associated with "newer" antidepressant agents. Ann.Emerg.Med. 15: 1039.
- KUPFER, D., SPIKER, D., COBLE, P., NEIL, J., ULRICH, R., SHAW, D. (1981): Sleep and treatment prediction in endogenous depression. Am.J.Psychiatry 138: 429.
- LANGER, S. (1979): Presynaptic adrenoceptors and regulation of release. En: The Release of Catecholamines from Adrenergic Neurons. Ed.: Paton, D.M. Pergamon Press, Oxford, pg. 59.
- LANGSLET, A., JOHANSEN, W., RYG, M., SKOMEDAL, T., ØYE, I. (1971): Effects of dibenzepine and imipramine on the isolated rat heart. Eur.J.Pharmac. 14: 333.
- LAPIERRE, Y., ANDERSON, K. (1983): Dyskinesia associated with amoxapine antidepressant therapy: A case report. Am.J.Psychiatry 140: 493.
- LAROCHELLE, P., HAMET, P., ENJAIBERT, M. (1979): Responses to tyramine and norepinephrine after imipramine and trazodone. Clin.Pharmacol.Ther. 26: 24.
- LEHMANN, H., CAHN, C., DE VERTOUIL, R. (1958): The treatment of depressive conditions with imipramine (G 22355). Can.Psychiatr.Assoc.J. 3: 155.
- LEONARD, B. (1974): Some effects of a new tetracyclic antidepressant compound, Org. GB94, on the metabolism of monoamine in the rat brain. Psychopharmacologia (Berl.) 36: 221.
- LESAR, T., KINGSTON, R., DAHMS, R., SAXENA, K. (1983): Trazodone overdose. Ann.Emerg.Med. 12: 221.
- LESSER, I. (1983): Case report of withdrawal dyskinesia associated with amoxapine. Am.J.Psychiatry 140: 1358.
- LINDNER, F. (datos no publicados): Untersuchungen über Cardio-Toxizität und Krampf-Toxizität von Nomifen-

sin, Internes Bericht. (Laboratorios HOECHST).

- LINNOILA, M., GEORGE, L., GUTHRIE, S. (1982): Interaction between antidepressants and piperphenazine in psychiatric patients. *Am.J.Psychiatry* 139: 1329.
- LIPPMANN, S., BUNCH, S., ABUTON, J., EMBRY, C., MANSHADI, M., SURENDER, E. (1982): A trazodone overdose. *Am.J.Psychiatry* 139: 1373.
- LOFEPRAMINE: Reports on suicidal attempts. 1984.08.27 LH/emb (Laboratorios MERCK-IGODA).
- LUDIOMIL^R. Dossier réservé aux Pharmaciens des établissements hospitaliers. Département Pharmaceutique CIBA. Octobre, 1975.
- LUSCOMBE, D., MATHUR, G., WRIGHT, J. (1980): Plasma concentrations of maprotiline in depressive patients following an incremental dosage regime. *Br.J.Clin.Pract.* 7 (supl.): 36.
- LYDIARD, B., GELENBERG, A. (1981): Amoxapine-an antidepressant with some neuroleptic properties? *Pharmacotherapy* 1: 163.
- LLOYD, K., PILC, A. (1984): Chronic antidepressants and GABA synapses. *Neuropharmacology* 23: 841.
- LLOYD, K., THURET, F., PILC, A. (1985): Upregulation of gamma-aminobutyric acid (GABA) B binding sites in rat frontal cortex: A common action of repeated administration of different classes of antidepressants and electroshock. *J.Pharmac.Exp.Ther.* 235: 191.
- MAAS, J., FAWCETT, J., DEKIRMENJIAN, H. (1968): 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) excretion in depressive states. *Arch.Gen.Psychiatry* 19: 129.
- MAAS, J. (1975): Biogenic amines and depression: Biochemical and pharmacological separation of two types of depression. *Arch.Gen.Psychiatry* 32: 1357.
- MAGORIEN, R., JEWELL, G., SCHAAL, S., LEIER, C. (1979): Electrophysiological studies of piperphenazine and protriptyline in a patient with psychotropic drug-induced ventricular fibrillation. *Am.J.Med.* 67: 353.

- MANZANARES, J., TAMARGO, J. (1983): Electrophysiological effects of imipramine in non-treated and in imipramine-pretreated rat atrial fibres. *Br.J.Pharmac.* 79: 167.
- MARSHALL, J. (1980): Tricyclic overdose. *J.A.M.A.* 244: 1900.
- MARSHALL, J., FORKER, A. (1980): Tricyclic antidepressant overdose: Clinical and cardiovascular features. *Nebr.Med.J.* 65: 77.
- MARSHALL, J., FORKER, A. (1982): Cardiovascular effects of tricyclic antidepressant drugs: Therapeutic usage, overdose and management of complications. *Am.Heart J.* 103: 401.
- MATSUO, S. (1967): Comparative effects of imipramine and propranolol on the transmembrane potentials of the isolated rabbit's atria. *Jap.J.Pharmac.* 17: 279.
- MERLE, L., NICOT, G. (1985): Pharmacologie des antidépresseurs chez la personne âgée. *Sem.Hop.* 61: 2275.
- MEYER, J., McALLISTER, C., GOLDBERG, L. (1970): Insidious and prolonged antagonism of guanethidine by amitriptyline. *J.A.M.A.* 213: 1487.
- MIELKE, D., KOEPKE, R., PHILLIPS, J. (1979): A controlled evaluation of a tetracyclic (maprotiline) and a tricyclic (imipramine) antidepressant and their effects on the heart. *Curr.Ther.Res.* 25: 738.
- MILLER, J., SCHALZE, S. (1980): Imipramine cardiotoxicity: An electrocardiographic and hemodynamic study in rabbits. *Acta Pharmac.Toxicol.* 46: 191.
- MOIR, D., CROOKS, J., CORNWELL, W., O'MALLEY, K., DINGWALL-FORDYCE, I., TURNBULL, M., WEIR, R. (1972): Cardiotoxicity of amitriptyline. *Lancet* 2: 561.
- MOIR, D., DINGWALL-FORDYCE, I., WEIR, R. (1973): Medicines evaluation and monitoring group: A follow-up study of cardiac patients receiving amitriptyline. *Eur.J.Clin.Pharmac.* 6: 98.
- MONOGRAFIA DEFTAN^R 70-Lofepamina. (Laboratorios MERCK-IGODA, 1984).

MONOGRAFIA DEMOLOX^R-Amoxapina Lederle. (Laboratorios LEDERLE-CYANAMID, 1981).

MONOGRAFIA TOMBRAN^R (AF 1161) EXPOSE (Laboratorios FHER, S.A.).

MONOGRAFIA ALIVAL^R-Información básica (Laboratorios HOECHST).

MONOGRAFIA ICI 58834 (Laboratorios ICI FARMA, S.A.)

MONOGRAFIA LODIOMIL^R (Laboratorios CIBA-GEIGY).

MONTGOMERY, S., MCAULEY, r., MONTGOMERY, D. (1978a): Relationship between mianserin plasma levels and antidepressant effect in a double-blind trial comparing a single night-time and divided daily dose regimes. Proceedings of a Symposium on Mianserin. Br.J.Clin. Pharmac. 5 (supl.): 71S.

MONTGOMERY, S., BURGESS, C., MONTGOMERY, D. (1978b): Efectos clínicos y cardíacos de la mianserina y la amitriptilina sobre pacientes deprimidos. En: Progresos de la Farmacoterapia de la Depresión: Mianserina HCl. Eds.: Drykoningen, G.G., Linford, W., Ruiz, C. Excerpta Médica, Amstersam, pg. 62.

MONTGOMERY, S., CROME, P., BRAITHWAITE, R. (1978c): Nomifensine overdose. Lancet 1: 828.

MONTGOMERY, S., MC AULEY, R., MONTGOMERY, D., DAWLING, S., BRAITHWAITE, R. (1980): Clinical efficacy side effects and plasma concentrations of Maprotiline and Amitriptyline. En: New Dimensiones in Antidepressants: Ludiomil Maprotiline HCl. Ed.: Flach, F.F. (Chairman). Pinehuost, North Carolina, Excerpta Médica, Amesterdam, pg. 60.

MOOREHEAD, C., KNOX, S. (1965): Imipramine-induced auricular fibrillation. Am.J.Psychiatry 122: 216.

MORSELLI, P. (1977): Psychotropic drugs. En: Drug Disposition During Development. Ed.: Morselli, P., Spectrum, Nueva York, pg. 431.

MULLER, O., GOODMAN, N., BELLET, S. (1960): The hipotensive effect of imipramine hydrochloride in patients with cardiovascular disease. Clin.Pharmac.Ther. 2: 300.

MURPHY, D., GOODWIN, F., BRODIE, H., BUNNEY, W. (1973): L-dopa, dopamine and hyponemia. Am.J.Psychiatry 130: 79.

- NAGY, A., JOHANSSON, R. (1975): Plasma levels of imipramine and desipramine in man after different routes of administration. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmac.* 290: 145.
- NESHKES, R., JARVIK, L. (1986): Depression in the elderly: Current management concepts. *Geriatrics* 41: 51.
- NIELSEN-KUDSK, F., QUIST, S. (1980): Myocardial pharmacokinetics of amitriptyline and clorimipramine in the isolated, perfused rabbit heart. *Acta Pharmac.Toxicol.* 46: 213.
- NIES, A., ROBINSON, D., FRIEDMAN, M., GREEN, R., COOPER, T., RAVARIS, C., IVES, J. (1977): Relationship between age and tricyclic antidepressant plasma levels. *Am.J.Psychiatry* 134: 790.
- NOBLE, D. (1979): *The initiation of the heart beat.* Oxford University Press, Nueva York.
- NOURI, A., CUENDET, J. (1971): Atteintes oculaires au cours des traitements aux thymoleptiques. *Schweiz.Med.Wochenschr.* 101: 1178.
- OBERMAIR, W., WEGENER, G. (1978): El lofepramin, un nuevo antidepressivo. Resumen de los resultados obtenidos en ensayos clínicos internacionales. Traducción de *J.Pharmacotherapy* 1: 3 proporcionada por Laboratorios MERCK-IGODA.
- OGREN, S., FUXE, K., AGNATI, L. (1985): The importance of brain serotonergic receptor mechanisms for the action of antidepressant drugs. *Pharmacopsychiatry* 18: 209.
- ORTIZ, A., JOSEF, N. (1983): Premature atrial concentrations and amoxapine therapy: A case report. *J.Clin.Psychopharmac.* 3: 246.
- PANDEY, G., SUDERSHAN, P., DAVIS, J. (1985): Beta adrenergic receptor function in depression and the effect of antidepressant drugs. *Acta Pharmac.Toxicol.* 56 (supl. 1): 66.
- PAPPANO, A. (1970): Calcium-dependent action potentials produced by catecholamines in guinea-pig atrial muscle fiber depolarized by potassium. *Circ.Res.* 27: 379.

- PEROUTKA, S., SNYDER, S. (1980): Long-term antidepressant treatment decreases spiroperidol-labeled serotonin receptor binding. *Science* 210: 88.
- PETIT, J., SPIKER, D., RUWITCH, J., ZIEGLER, V., WEISS, A., BIGGS, J. (1977): Tricyclic antidepressant plasma levels and adverse effects after overdose. *Clin.Pharmacol.Ther.* 21: 47.
- PICHOT, P., DREYFUS, J., PULL, C. (1978): A double-blind multicentre trial comparing mianserin with imipramine. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 5 (suppl. 1): 87S.
- PINDER, R., BRODGEN, R., SPEIGH, T., AVERY, G. (1977): Viloxazine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 13: 401.
- PÖLDINGER, V. (1982): Doppelblindvergleich der Antidepressiva Viloxazin und Imipramin. *Dts. Med. Wochenschr.* 107: 661.
- POPPER, C. (1985): Child and adolescent psychopharmacology. In: *Psychiatry*. Ed.: Cavenar, J.O., J.B. Lippincott, Philadelphia.
- POTTER, W., SCHEININ, M., GOLDEN, R., RUDORFER, M., COWDRY, R., CALIL, H., ROSS, R., LINNOILA, M. (1985): Selective antidepressants and cerebrospinal fluid. Lack of specificity on norepinephrine and serotonin metabolites. *Arch.Gen.Psychiatry* 42: 1171.
- PRESCOTT, L. (1980): Acute haemolysis and renal failure after nomifensine overdosage. *Br.Med.J.* 281: 1392.
- PRESCOTT, L., ILLINGWORTH, R., CRITCHLEY, J., FRAZER, I., STIRLING, M. (1980): Acute haemolysis and renal failure after nomifensine overdosage. *Br.Med.J.* 281: 1392.
- PUTZOLU, S., PECKNOLD, J., BAIOCCHI, L. (1976): AF-1161. Clinical and biochemical studies. II. Blood levels and therapeutic responsiveness. *Psychopharmacol.Bull.* 12: 40.
- RAEDER, E., BURKHARDT, D., NEUBAUER, H., WALTER, R., GASTPAR, M. (1978): Long-term tri- and tetra-cyclic antidepressants, myocardial contractility and cardiac rhythm. *Br.Med.J.* 2: 666.

- RAEDER, E., ZINSLI, M., BURCKHARDT, D. (1979): Effect of maprotiline on cardiac arrhythmias. Br.Med.J. 2: 102.
- RAISFELD, I. (1972): Cardiovascular complications of antidepressant therapy. Interactions at the adrenergic neuron. Am.Heart J. 83: 129.
- RAMANATHAN, K., DAVIDSON, C. (1975): Cardiac arrhythmia and imipramine therapy. Br.Med.J. 1: 661.
- RAND, M., McCULOCK, M. (1977): Modes of action of antidepressants. Handbook of Studies on Depression. Excerpta Médica. Londres, pg. 137.
- RASKIND, M., VEITH, R., BARNES, R., GUMBRECHT, G. (1982): Cardiovascular and antidepressant effects of imipramine in the treatment of secondary depression in patients with ischemic heart disease. Am.J.Psychiatry 139: 1114.
- RASMUSSEN, J. (1966): Poisoning with amitriptyline. Dan.Med. Bull. 16: 201.
- RAUSCH, J., PAVLINAC, D., NEWMAN, P. (1984): Complete heart block following a single dose of Trazodone. Am.J. Psychiatry 141: 1472.
- RAWLING, B., FOZZARD, H. (1979): Effects of imipramine on cellular electrophysiological properties of cardiac Purkinje fibers. J.Pharmac.Exp.Ther. 209: 371.
- REUTER, H. (1974): Localization of beta adrenergic receptors, and effects of noradrenaline and cyclic nucleotides on action potentials, ionic currents and tension in mammalian cardiac muscle. J.Physiol. 242: 429.
- RICHELSON, E. (1979): Tricyclic antidepressants and H_1 receptors. Mayo Clin.Proc. 54: 1276.
- RICHELSON, E., NELSON, A. (1984): Antagonism by antidepressants of neurotransmitter receptors of normal human brain in vitro. J.Pharmac.Exp.Ther. 230: 94.
- RIESS, W., RAJAGOPALAN, T., KEBERLE, H. (1972): Metabolism and pharmacokinetics of Ludiomil (maprotiline).

- En: Depressive Illness. Ed.: Kielholz, P. Hubery
Berna, pg. 140.
- RIESS, W., DUBEY, L., FUNFGELD, E., HURZELER, H., MATUSSEK, N., RAJAGOPALAN, T., RASCHDORF, F., SCHMID, K. (1975): The pharmacokinetic properties of maprotiline in man. J.Int.Med.Res. 3 (supl. 2): 16.
- RISCH, S., JANOWSKY, D. (1981): Trazodone. Psychiatric Annals 11: 47.
- ROBINSON, D., NIES, A., RAVARIS, C., IVES, J., BARTLETT, D. (1978): Clinical Pharmacology of phenelzine. Arch.Gen.Psychiatry 35: 629.
- ROBINSON, A., McDOWALL, R., SATTAR, A. (1979): Tricyclic and tetracyclic antidepressants drugs: Forensic toxicology of some autopsy cases. J.Anal.Toxicol. 3: 1.
- RODRIGUEZ, S., TAMARGO, J. (1980): Electrophysiological effects of imipramine on bovine ventricular muscle and Purkinje fibers. Br.J.Pharmac. 70: 15.
- ROSS, S., RODGERS, S. (1981): Physostigmine in amoxapine overdose. Am.J.Hosp.Pharm. 38: 1121.
- ROSS, D., WALKER, J., PETERSON, J. (1983): Akathisia induced by amoxapine. Am.J.Psychiatry 140: 115.
- SAMAT, J., GRAZZINI, J., DUVIC, C. (1980): Viloxazine in depressive states encountered in general medical practice. Lyon Mediterranee Medical 16: 2905.
- SCHATZBERG, A. (1984): Evaluation and treatment of the refractory depressed patient. En: Clinical Psychopharmacology. Ed.: Bernstein, J.G., John Wright, Boston, pg. 77.
- SCHILDKRAUT, J. (1973): Neuropharmacology of the affective disorders. Ann.Rev.Pharmac. 13: 427.
- SCHMITT, H., CHEYMOL, G., GILBERT, J. (1970): Effets anti-arythmisants et hémodynamiques de l'imipramine et de la chlorimipramine. Arch.Int.Pharmacodyn. 184: 158.
- SCOLLINS, M., ROBINSON, D., NIES, A. (1972): Cardiotoxicity of amitriptyline. Lancet 2: 1202.
- SEBJANIC, V., GROMBEIN, S. (1982): Viloxazine (Vivalan ICI) in depression. Results of field trial of 276 patients in neuropsychiatric practice. En:

Typical and Atypical Antidepressants. Eds.: Costa, E., Racagni, G. Adv.Biochem.Psychopharmac. Raven Press, Nueva York, vol. 32, pg. 113.

- SEDAL, L., KORMAN, H., WILLIAMS, P., MUSHIN, G. (1972): Overdosage of tricyclic antidepressants: A report of two deaths and a prospective study of 24 patients med.J.Aust. 2: 74.
- SEDWICK, P., SPIEHLER, V., LOWE, D. (1982): Toxicological findings in amoxapine overdose. J.Anal.Toxicol. 6: 82.
- SEEMAN, P. (1974): The membrane actions of anesthetics and tranquilizers. Pharmac.Rev. 24: 583.
- SELVINI, A., ROSSI, C., BELLI, C., CORALLO, S. (1976): Antidepressant treatment with maprotiline in the management of emotional disturbances in patients with acute myocardial infarction: a controlled study. J.Int.Med.Res. 4: 42.
- SERAFIMOVSKI, N., THORBALL, N., ASMUSSEN, I., LUNDIG, M. (1975): Tricyclic antidepressive poisoning with especial reference to cardiac complications. Acta Anaesthesiol.Scand. (supl.) 57: 55.
- SHATAN, C. (1966): Withdrawal symptoms after abrupt termination of imipramine. Can.Psychiatr.Assoc.J. 2: 150.
- SILVESTRINI, B., VALERI, P. (1983): Trazodone-A distinctive pharmacological profile. ANGELLINI ACRAF SpA INTERNATIONAL DIVISION MARKETING PLANNING. Scientific Information 3058. (Laboratorios FHER, S.A.).
- SIOMAN, L. (1960): Myocardial infarction during imipramine treatment of depression. Can.Med.Assoc.J. 82: 20.
- SJÖGREN, J. (1979): Efectos de Lofepramine, Amitriptilina, Imipramina, Desmetilimipramina, Maprotilina y Mianserina, sobre el corazón de la rata anestesiada. Reunión de la Soc. Escandinava de Psicofarmacología, Copenhague, Marzo 1979. Traducción facilitada por AB LEO RESEARCH LABORATORIES.
- SMITH, R., RUSBATCH, B. (1967): Amitriptyline and heart block. Br.Med.J. 3: 311.

- SMITH, R., AYD, P. (1981): A critical appraisal of amoxapine. *J.Clin.Psychiatry* 42: 238.
- SNYDER, S., YAMAMURA, H. (1977): Antidepressants and the muscarinic acetylcholine receptor. *Arch.Gen. Psychiatry*. 34: 236.
- SONGAR, A. (1978): Efectos secundarios cardiovasculares de la mianserina. En: *Progresos de la Farmacoterapia de la Depresión: Mianserina HCl*. Eds.: Drykoningen, G.G., Linford, W., Ruiz, C. *Excerpta Médica*, Amsterdam, pg. 58.
- SOUTHALL, D., KILPATRICK, S. (1974): Imipramine poisoning: Survival of a child after prolonged cardiac massage. *Br.Med.J.* 4: 508.
- SPIKER, D., BIGGS, J. (1976): Tricyclic antidepressants: prolonged plasma levels after overdose. *J.A.M.A.* 236: 1711.
- STAHL, S. (1984): Regulation of neurotransmitter receptors by desipramine and other antidepressant drugs: The neurotransmitter receptor hypothesis of antidepressant action. *J.Clin.Psychiatry* 45: 37.
- STALHANDSKE, T. (datos no publicados): Efectos de la lofepramina, la amitriptilina, la desipramina y la imipramina sobre el corazón de la rata consciente. Informe de investigación. 4.4.75 facilitado por LEO RESEARCH LABORATORIES.
- STARKEY, I., LAWSON, A. (1980): Poisoning with tricyclic and related antidepressants-a ten year review. *Q.J.Med.* 69: 33.
- STERN, H., KONETSCHNY, J., HERRMANN, L., SAWE, V., BELZ, G. (1985): Cardiovascular effects of single doses of the antidepressants amitriptyline and lofepramine in healthy subjects. *Pharmacopsychiatry* 18: 272.
- STEWART, G. (1958): The actions of digitalis leaf preparations and of cardiac glycosides on the isolated right ventricle of the guinea-pig. *J.Pharm.Pharmac.* 10: 741.
- STIMMEL, B. (1979): Cardiovascular effects of Mood-Altering drugs. Raven Press. Nueva York, pg. 134.
- STONIER, P. (1984): A review of the clinical safety and

- tolerability of nomifensine. J.Clin.Psychiatry 45: 89.
- SUEBLINVONG, V., WILSON, J. (1969): Myocardial damage due to imipramine intoxication. J.Pediatr. 74: 475.
- SULSER, F., VETULANI, J., MOBLEY, P. (1978): Mode of action of antidepressant drugs. Biochem.Pharmac. 27: 257.
- SUNDERLAND, T., ORSULAK, P., COHEN, B. (1983): Amoxapine and neuroleptic side effects: A case report. Am.J.Psychiatry 140: 1233.
- SVENSSSEN, T. (1984): Central alpha-adrenoceptors and the mechanisms of action of antidepressant drugs. En: Frontiers in Biochemical and Pharmacological Research in Depression. Eds.: Usdin, E., Asberg, M., Bertilsson, L., Sjöqvist, F. Raven Press, Nueva York, pg. 241.
- SVENSSSEN, T., USDIN, T. (1978): Feedback inhibition of brain noradrenaline neurons by tricyclic antidepressants: alpha-receptor mediators. Science 202: 1089.
- SWEENEY, D., MAAS, J. (1978): Specificity of depressive disease. Ann.Rev.Med. 29: 219.
- TAMARGO, J., RODRIGUEZ, S. (1979): Electrophysiological actions of chlorimipramine on guinea-pig ventricular fibres. Experientia 35: 366.
- TAMARGO, J., RODRIGUEZ, S., GARCIA DE JALON, P. (1979): Electrophysiological effects of desipramine on guinea-pig papillary muscles. Eur.J.Pharmac. 55: 171.
- TAMARGO, J. (1980): Electrophysiological effects of bunaphtine on isolated rat atria. Eur.J.Pharmac. 62: 81.
- TAMARGO, J., DE MIGUEL, B., TEJERINA, T. (1982): A comparison of Josamycin with macrolides and related antibiotics on isolated rat atria. Eur.J.Pharmac. 80: 285.
- TAMARGO, J., TEJERINA, T., BARRIGON, S. (1981): Efectos de la desmetilimipramina (DMI) sobre diversas formas de automatismo ventricular. Rev.Esp.Cardiol. 34: 1.

- TAYLOR, J., BRAITHWAITE, R. (1978): Cardiac effects of tricyclic antidepressants medication: A preliminary study of nortriptyline. *Br.Heart J.* 40: 1005.
- TAYLOR, R., CROOKS, C., CAPLAN, Y. (1982): The determination of amoxapine in human fatal overdoses. *J.Anal.Toxicol.* 6: 309.
- THORNTON J., STAHL, S. (1984): Case report of tardive dyskinesia and parkinsonism associated with amoxapine therapy. *Am.J.Psychiatry* 141: 704.
- THORSTRAND, C. (1976): Clinical features in poisonings by tricyclic antidepressants with especial reference to the ECG. *Acta Med.Scand.* 199: 337.
- TOBIS, J., DAS, B. (1976): Cardiac complications in amitriptyline poisoning: Successful treatment with physostigmine. *J.A.M.A.* 235: 1474.
- TRAUTWEIN, W. (1973): Membrane currents in cardiac muscle fibres. *Physiol.Rev.* 53: 793.
- TEJERINA, T., BARRIGON, S., TAMARGO, J. (1983): Comparison of three beta-amino anilides IQB-M-81, lidocaine and tocainide, on isolated rat atria. *Eur.J.Pharmac.* 95: 93.
- TEJERINA, T., DELGADO, C., VALENZUELA, C., TAMARGO, J. (1987): Comparative effects of oxodipine and nifedipine in the isolated guinea-pig heart. *Arch.Inter.Pharmacodyn.* 288: 186.
- U'PRICHARD, D., GREENBERG, D., SHEEHAN, P., SNYDER, S. (1978): Tricyclic antidepressants: therapeutic properties and affinity for alpha-noradrenergic receptor binding sites in the brain. *Science* 199: 197.
- VAN DER BURG, W., BONTA, I., DELOBELLE, J., RAMON, C., VARGAFTIG, B. (1970): A novel type of substituted piperazine with high antiserotonin potency. *J.Med.Chem.* 13: 35.
- VAN PRAAG, H. (1978): Some biological aspects of depressions and their treatment by psychotropic drugs. *Van Gorcum. Assen/Amsterdam*, pg. 260.
- VANDEL, B., VANDEL, S., JOUNET, J., BLUM, D. (1982): Pharmacokinetics of viloxazine hydrochloride in man.

- Eur.J.Drug Metab.Pharmacok. Vol. 7, N° 1, pg. 65.
- VAUGHAN-WILLIAMS, E. (1970): Classification of antiarrhythmic drugs. En: Symposium on Cardiac Arrhythmias. Eds: Sandoe, E., Flensted-Jensen, E., Olesen, K.H., Abastr, Södertälje, pg. 449.
- VEITH, R., RASKIND, M., CALDWELL, J., BARNES, R., GUMBRECHT, G., RITCHIE, J. (1982): Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants in depressed patients with chronic heart disease. N.Engl.J.Med. 306: 954.
- VELVART, J., SCHLATTER, I., GOSSWEILER, B. (1986): Vergiftungen Durch Psychopharmaka. Swi.Ther.Umsch. 43: 278.
- VERECZEY, L., BIANCHETTI, G., GARATTINI, S., MORSELLI, P. (1975): Pharmacokinetics of nomifensine in man. Psychopharmacologie (Berl.) 45: 225.
- VETULANI, J. (1984): Studies on the neurochemical basis of action of antidepressant drugs and electroconvulsive treatment. Pol.J.Pharmac.Pharm. 36: 101.
- VETULANI, J., ANTKIEWICZ, MICHALUK, I., ROKOSZ-PELC, A., PILC, A. (1984): Alpha up-beta down adrenergic regulation: A possible mechanism of action of antidepressant treatments. Pol.J.Pharmac.Pharm. 36: 231.
- VOHRA, J. (1974): Cardiovascular abnormalities following tricyclic antidepressant drug overdosage. Drugs 7: 323.
- VOHRA, J., BURROWS, G. (1974): Cardiovascular complications of tricyclic antidepressant overdosage. Drugs 8: 432.
- VOHRA, J., BURROWS, G., SLOMAN, G. (1975a): Assessment of cardiovascular side effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressant drugs. Aus.Nz.J. Med. 5: 7.
- VOHRA, J., BURROWS, G., HUNT, D., SLOMAN, G. (1975b): The effect of toxic and therapeutic doses of tricyclic antidepressant drugs on intracardiac conduction. Eur.J.Cardiol. 3: 219.
- VOHRA, J., BURROWS, G., MCINTYRE, I., DAVIES, B. (1978):

- Cardiovascular effects of nomifensine. *Lancet* 2: 902.
- WEIDMANN, S. (1955): The effect of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium-carrying system. *J.Physiol.* 127: 213.
- WEINER, N. (1980): Drugs that inhibit adrenergic nerves and block adrenergic receptors. En: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eds.: Goodman, A., Goodman, L.S., Gilman, A. MacMillan, Nueva York, pg. 176.
- WELD, F., BIGGER, J.Jr., SWISTEL, D., BORDVIK, J. (1978): Effects of imipramine hydrochloride on electrophysiological properties of sheep cardiac Purkinje fibers. *Am.J.Cardiol.* 41: 386.
- WELD, F., BIGGER, J.Jr. (1980): Electrophysiological effects of imipramine on ovine cardiac Purkinje and ventricular fibers. *Circ.Res.* 46: 167.
- WELLER, R., MCKELLY, W.Jr. (1983): A case report of withdrawal dyskinesia associated with amoxapine. *Am.J.Psychiatry* 140: 1515.
- WHITE, K., SIMPSON, G. (1981): Combined MAOI-tricyclic antidepressant treatment: a reevaluation. *J.Clin.Psychopharmac.* 1: 264.
- WILHELM, M. (1972): The chemistry of polycyclic psycho-active drugs-serendipity or systematic investigation? En: *Depressive Illness*. Ed.: Kielholz, P. Huber, Berna, pg. 129.
- WILKERSON, R. (1978): Antiarrhythmic effects of tricyclic antidepressant drugs in ouabain-induced arrhythmias in the dog. *J.Pharmac.Exp.Ther.* 205: 666.
- WILLIAMS, R., SHERTER, C. (1971): Cardiac complications of tricyclic antidepressant therapy. *Ann.Intern.Med.* 74: 395.
- WILLNER, P. (1984): The ability of antidepressant drugs to desensitize beta-receptors is inversely correlated with their clinical potency. *J.Affect.Disord.* 7: 53.
- WILLNER, P. (1985): Antidepressants and serotonergic neurotransmission: An integrative review. *Psychopharmacology*

logy 85: 387.

- WRIGHT, S. (1976): Usefulness of physostigmine in imipramine poisoning: A diametric response in a child resistant to other therapy. Clin.Pediatr. 15: 1123.
- YAMATO, C., TAKAHASHI, T., FUJITA, T. (1976): Studies on metabolism of trazodone. III. Species differences. Xenobiotica 6: 295.
- YOUNG, R., ALEXOPOULOS, G., SHAMOIAN, C., DHAR, A., KUTT, H. (1984): Heart failure associated with high plasma 10-hydroxynortriptyline levels. Am.J.Psychiatry 141: 432.
- ZAVODNICK, S. (1981): Atrial flutter with amoxapine: A case report. Am.J.Psychiatry 138: 1503.
- ZBINDEN, G., BACHMANN, E., HOLDEREGGER, C., ELSNER, J. (1978): Cardiotoxicity of tricyclic antidepressants and neuroleptic drugs. En: Proceedings of the First International Congress on Toxicology. Ed.: Plaa, G.L., Duncan, W.A.M., Academic Press, Nueva York, pg. 285.
- ZIEGLER, V., CO, B., BIGGS, J. (1977): Plasma nortriptyline levels and ECG findings. Am.J.Psychiatry 134: 441.
- ZIEGLER, V., BIGGS, J., WYLIE, L. (1978): Doxepin kinetics. Clin.Pharmacol.Ther. 23: 573.

FE DE ERRATAS

En ABREVIATURAS MAS FRECUENTES UTILIZADAS falta PTP ...
protriptilina.

En esta FE DE ERRATAS, a la página y línea (s) donde se
halla la errata, sigue el texto erróneo y, tras una línea de puntos,
el texto correcto.

Pag.	Línea (s)	
2	11 y 16	AT antidepressivos tri/heterocíclicos.
2	17	AT antidepressivos tricíclicos.
2	18	AT antidepressivos tri/heterocíclicos.
2	23	AT antidepressivos tricíclicos.
3	3, 7 y 10	AT antidepressivos tri/heterocíclicos.
12	5	MIAN MIANSERINA o MIAN
23	25	VETULANI VETU - LANI y cols ... VETULANI y cols.,
28	12	NE NA
39	17	enlentecedr.... enlentecer
44	3 y 4	coronaria cardíaca
47	3	de un de 4 h y un
53	13	hipermaníaca .. hipomaníaca
60	21	contractilidad congestiva contractilidad que podrían conducir a un medio de insuficiencia cardíaca con - gestiva.

Pág.	Línea (s)	
71	7	trabajo trabajo
74	8	"quinidine-like". "amphetamine-like"
75	11	ingerior ingerir
76	1	desparece desaparece
77	6	auriculares ventriculares
79	15	6 - 8 68
87	14	MIAN NOM
88	19	reciente paciente
97	17	superior de los. superior los
101	5	ml min
123	17 y 18	Tablas Tablas 9 y 10)
131	5	Los En los
140	7 y 8	contráctil para. contráctil control (175 + 14,3 mg) y suprimiénd <u>o</u> se toda actividad con - tráctil para
144	10	meprotilina maprotilina
148	17	imipraina imipramina
151	23	auricular auriculares
160	16 y 17	tanto in vitro como in vivo, p <u>e</u> ro que in vitro e in vivo de m <u>o</u> do que
172		1. EFECTOS MUSCA <u>l</u> RINICOS 1. EFECTOS ANTIMUSCARINI <u>l</u> COS
184	1 del pie	AT ATC
215	11 y 13 del pie	concentración de MAP concentraciones de MAP
223	8 del pie	repe <u>s</u> enta representa